CIRRHOSES DU FOIE

PHYSIOPATHOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

S. Berkane

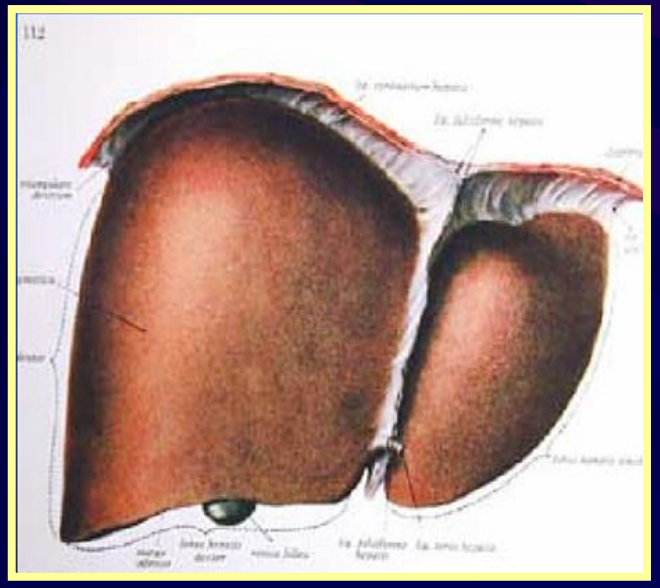
Novembre 2019

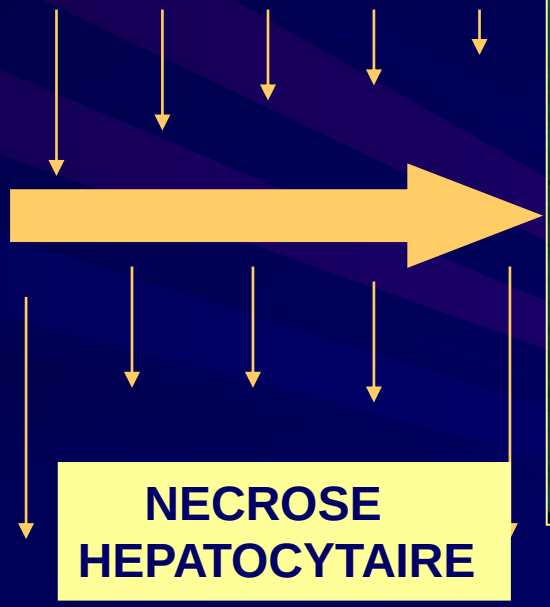
INTRODUCTION

Facteurs d'agression

infectieux / métabolique
Toxique / immunologique

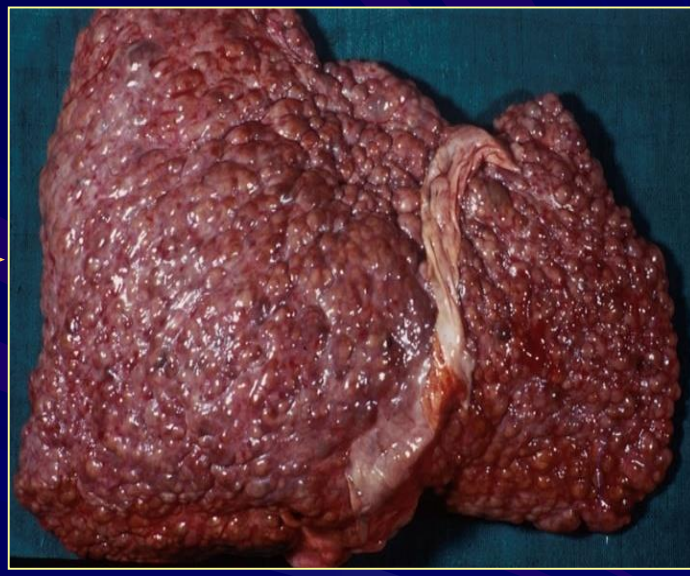
FOIE NORMAL





NECROSE HEPATOCYTAIRE

FOIE DE CIRRHOSE

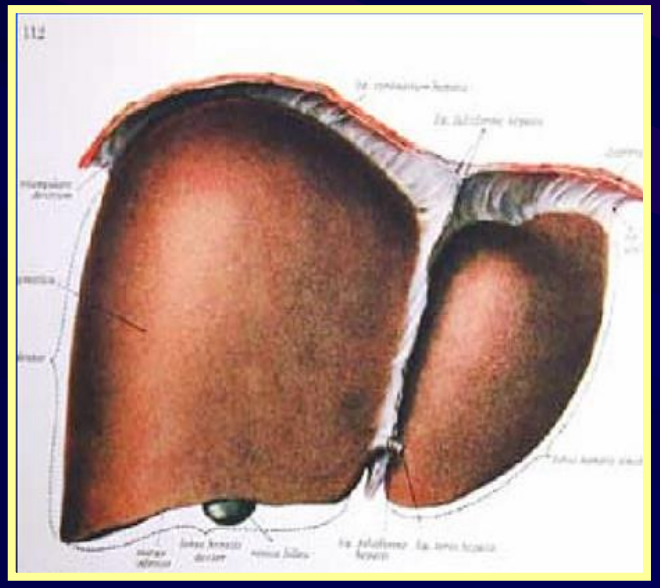


INTRODUCTION

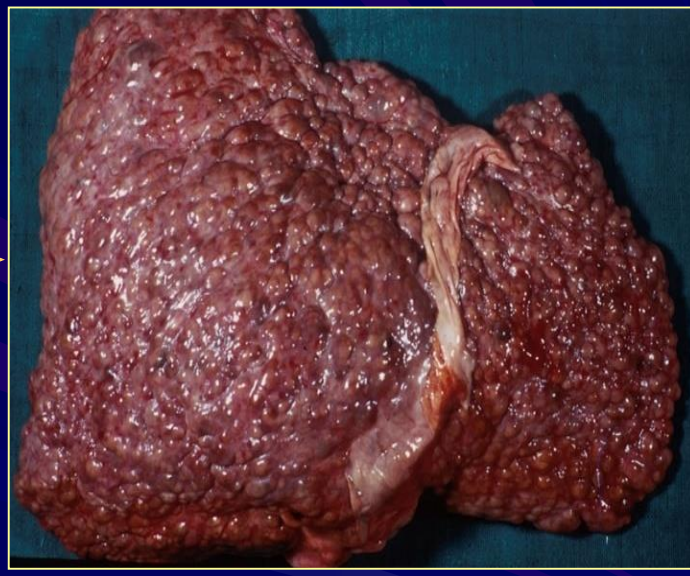
Facteurs d'agression

infectieux / métabolique
Toxique / immunologique

FOIE NORMAL



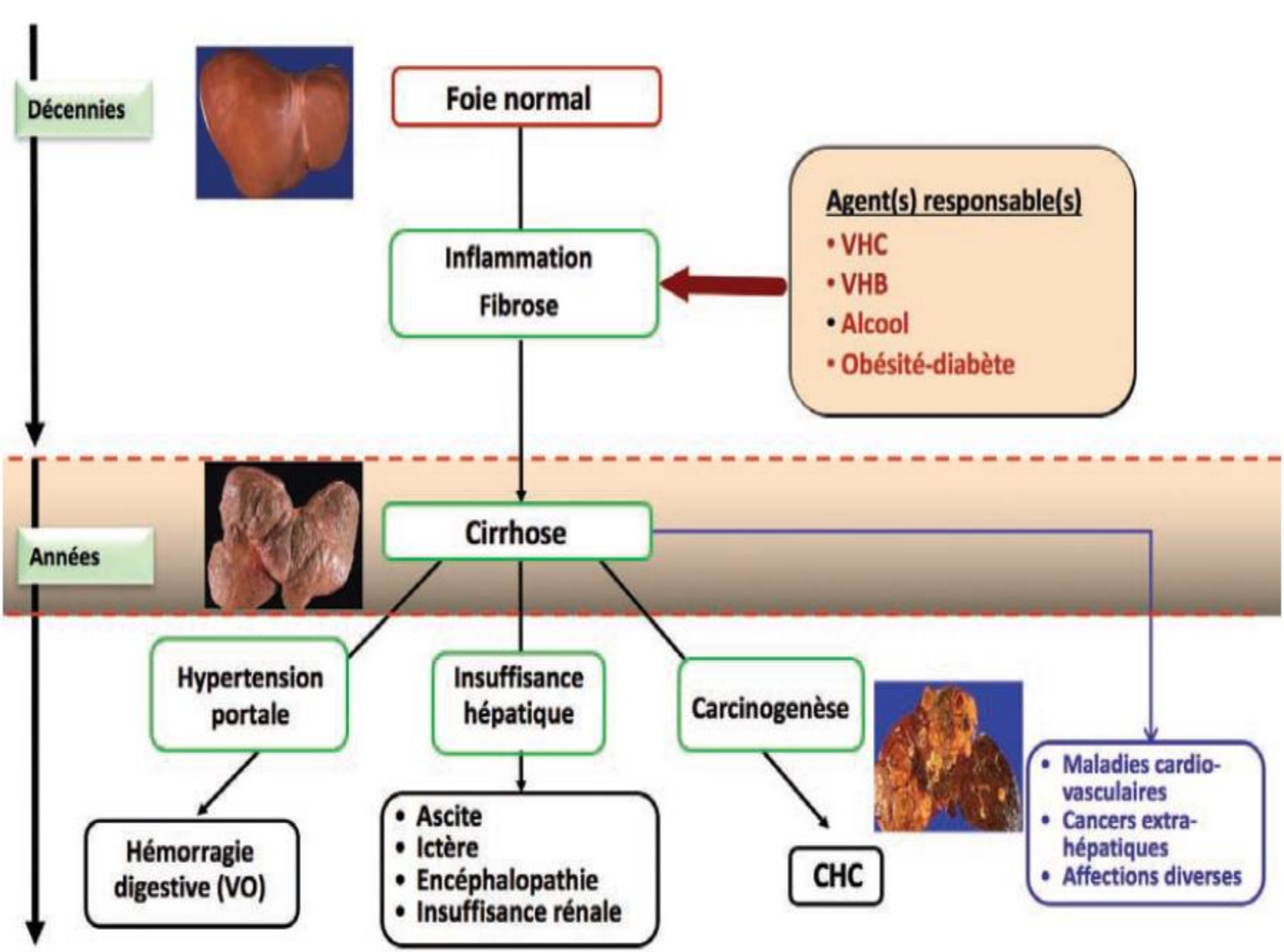
FOIE DE CIRRHOSE



NECROSE HEPATOCYTAIRE

PARENCHYME HEPATIQUE NORMAL

FIBROSE EXTENSIVE + REGENERATION


Décennies
Foie normal
Inflammation
Fibrose
Agent(s) responsable(s)
• VHC
• VHB
• Alcool
• Obésité-diabète
Années
Cirrhose
Hypertension portale
Insuffisance hépatique
Carcinogenèse
Hémorragie digestive (VO)
• Ascite
• Ictère
• Encéphalopathie
• Insuffisance rénale
CHC
• Maladies cardio-vasculaires
• Cancers extra-hépatiques
• Affections diverses

DEFINITION

➔ HISTOLOGIQUE

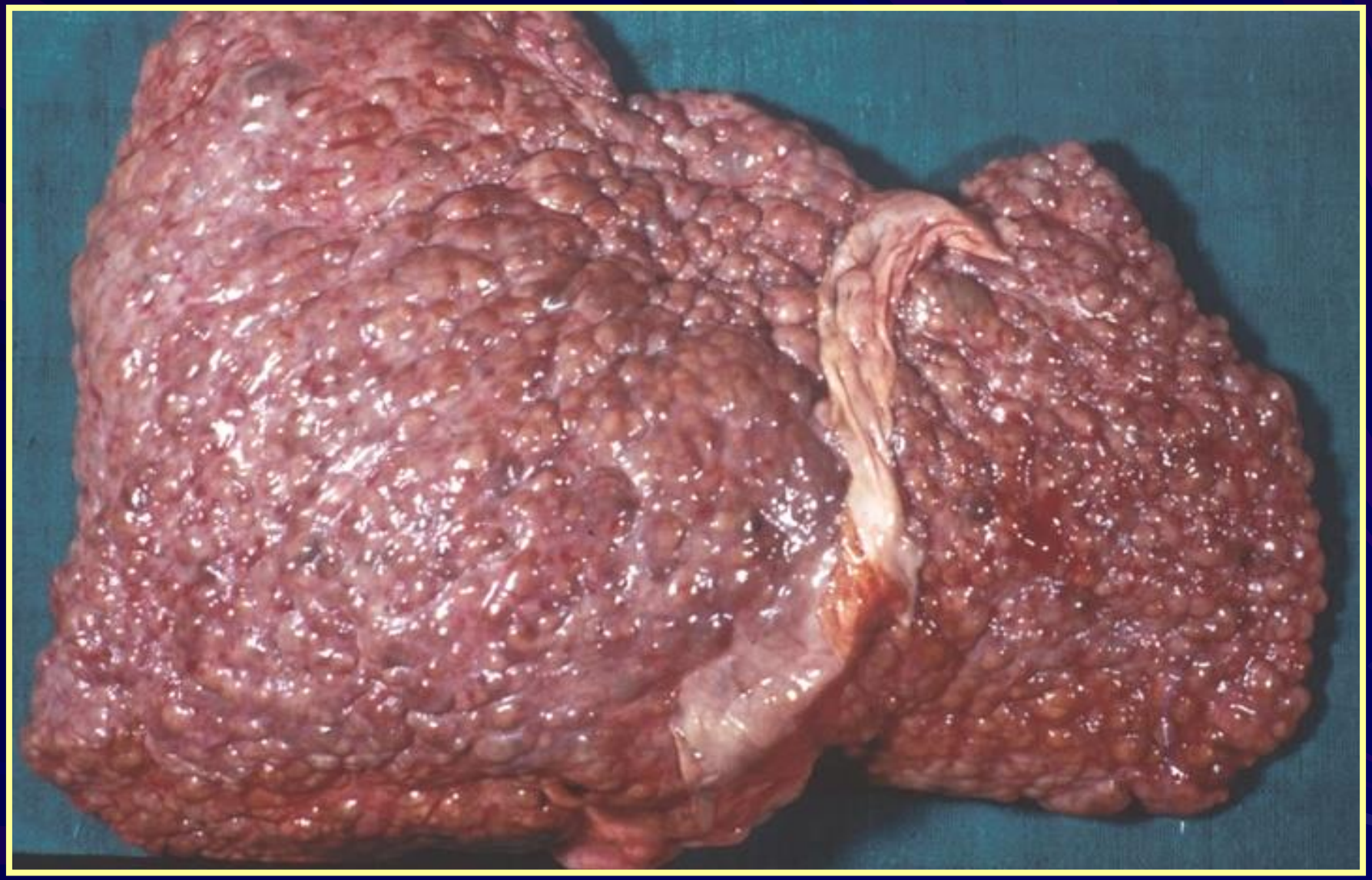
Processus diffus,

caractérisé par un Bouleversement de l'architecture lobulaire normale du foie par une

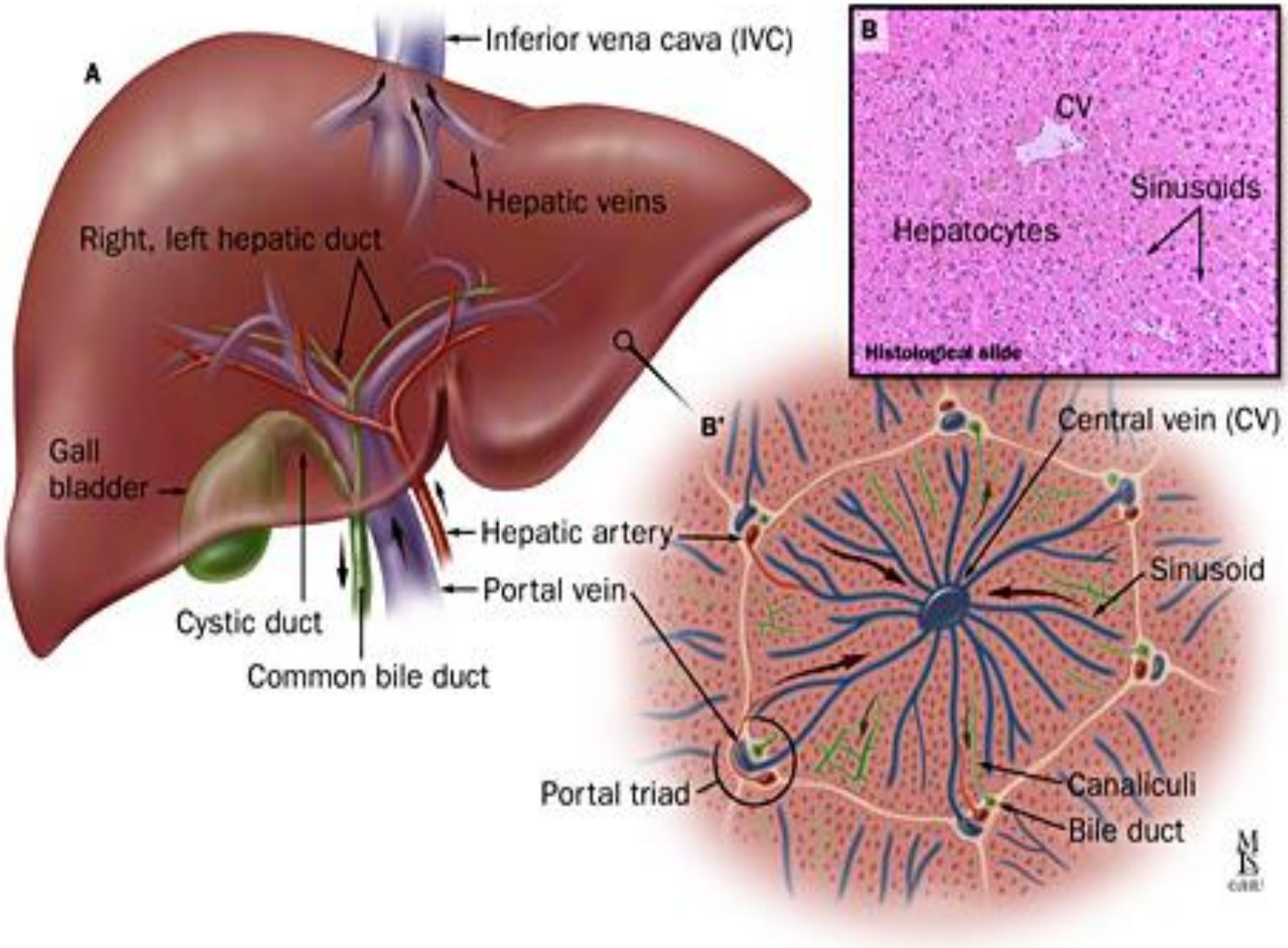
-Fibrose étendue et mutilante délimitant

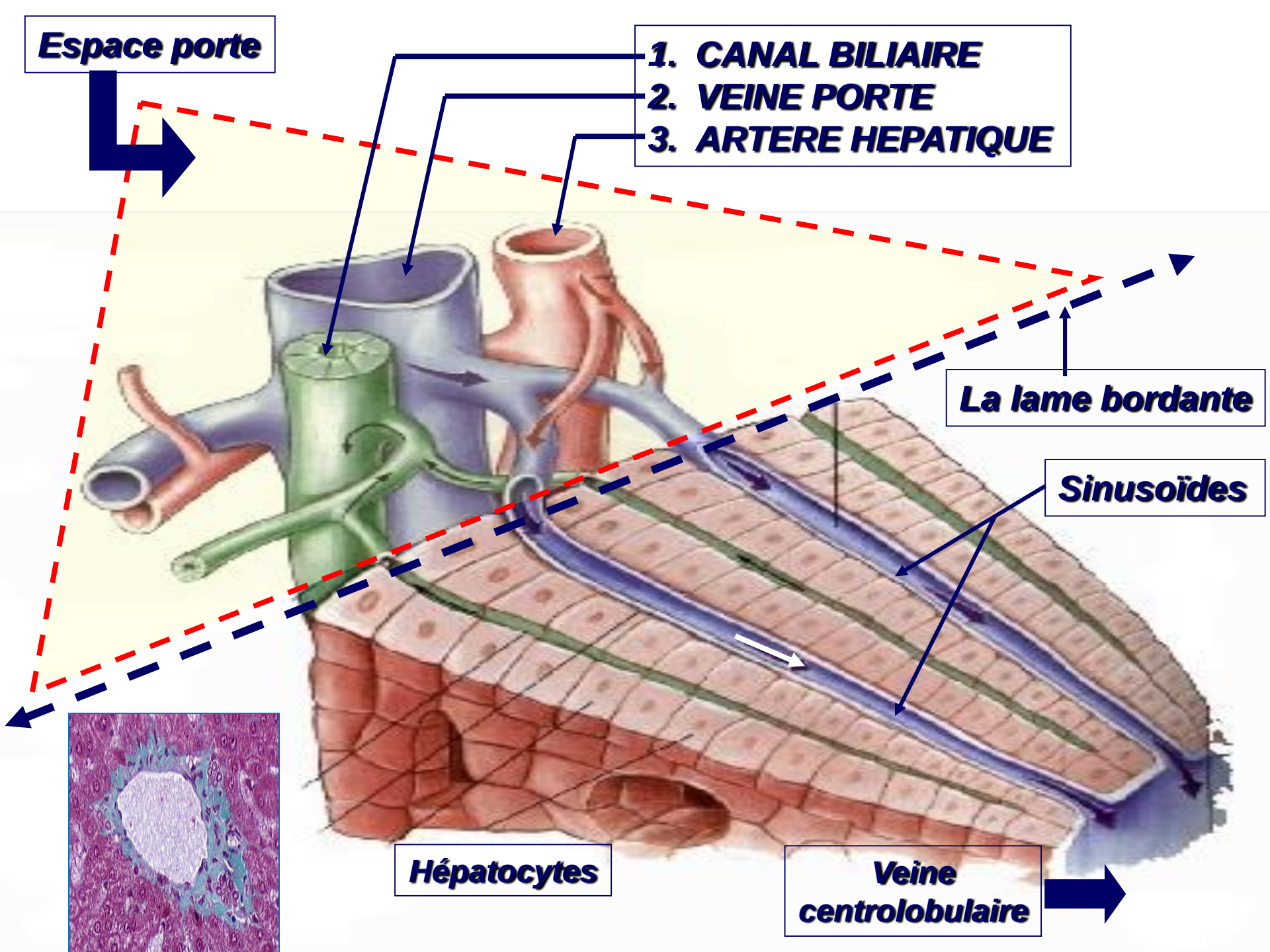
-des nodules de régénération.

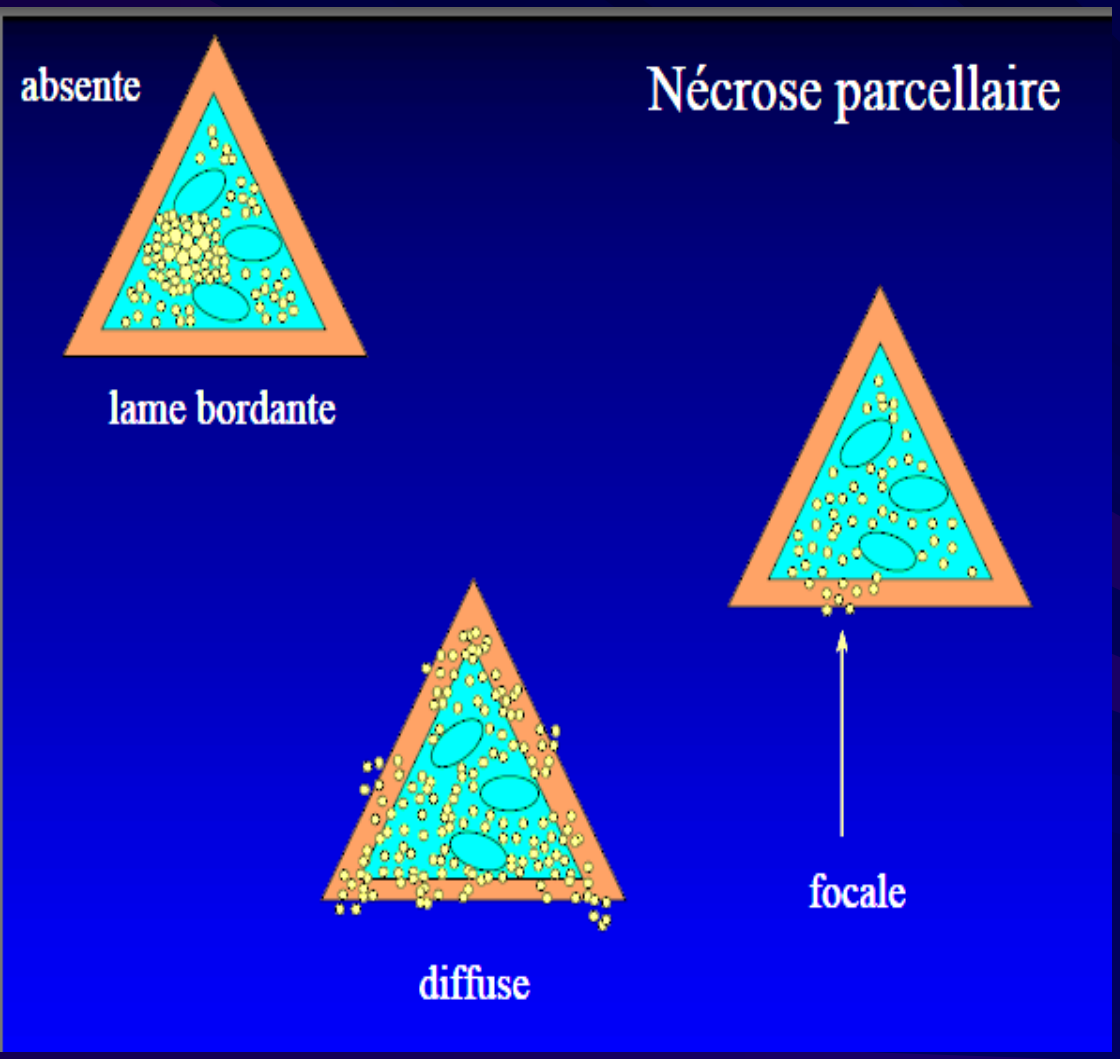
*La **nécrose** pourrait être présente ou absente.*

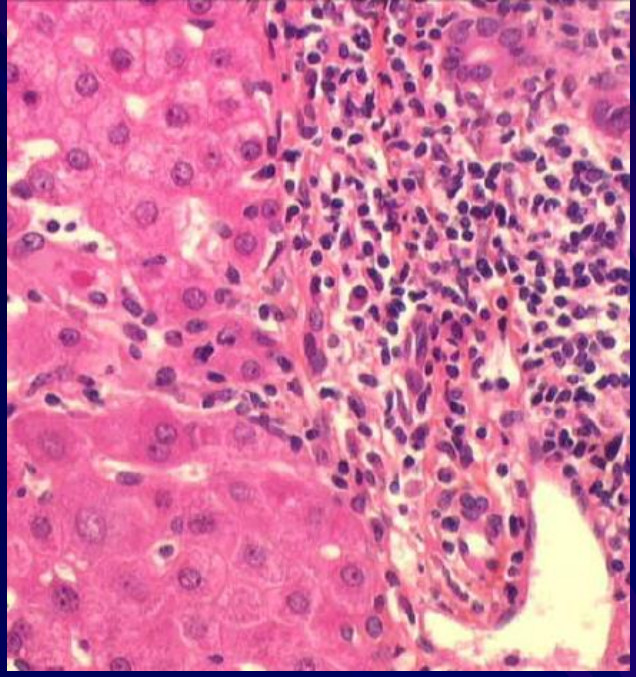


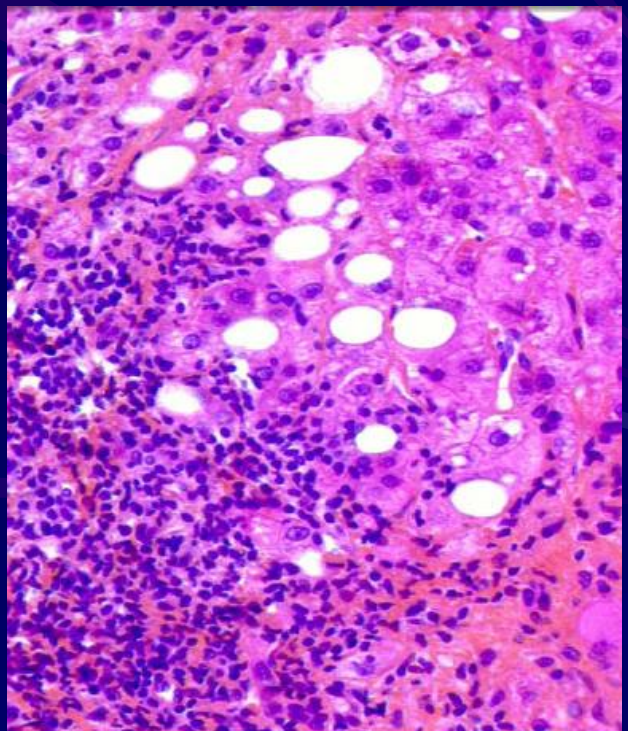
Foie de Cirrhose


A
Inferior vena cava (IVC)
Hepatic veins
Right, left hepatic duct
Gall bladder
Cystic duct
Common bile duct
Hepatic artery
Portal vein
B
CV
Sinusoids
Hepatocytes
Histological slide
B'
Central vein (CV)
Sinusoid
Portal triad
Canaliculi
Bile duct


Espace porte
1. CANAL BILIAIRE
2. VEINE PORTE
3. ARTERE HEPATIQUE
La lame bordante
Sinusoïdes
Hépatocytes
Veine centrolobulaire



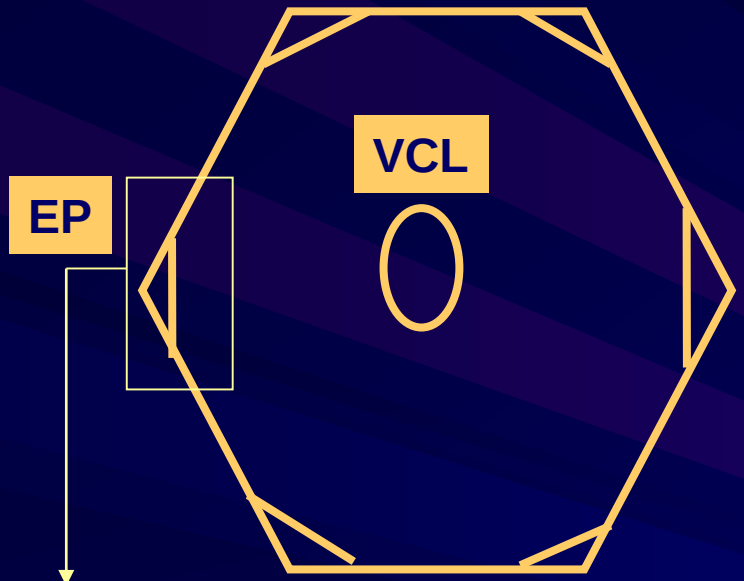


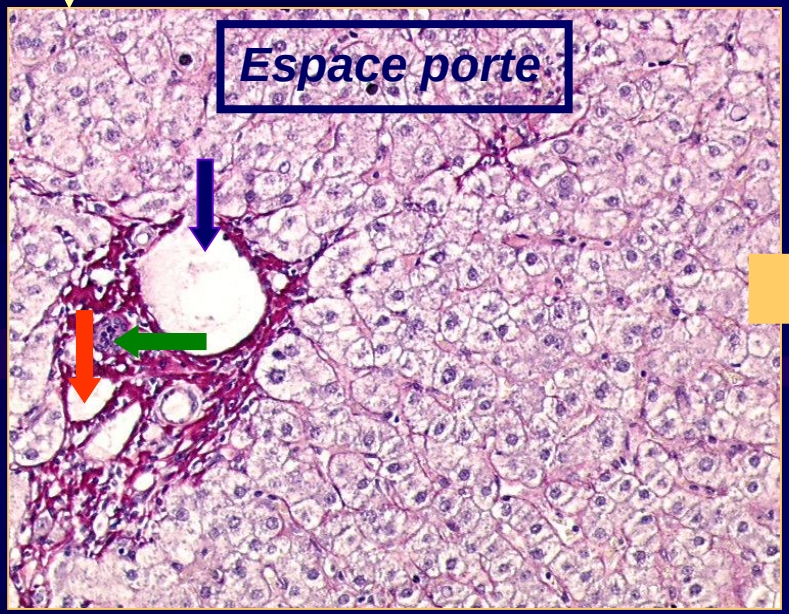


Piece meal necrosis= nécrose parcellaire

Foie normal

Lobule hépatique normal
Unité histo / fonctionnelle





CIRRHOSE

Deux lésions élémentaires

[1] *Nodule de régénération*

[2] *Fibrose annulaire*

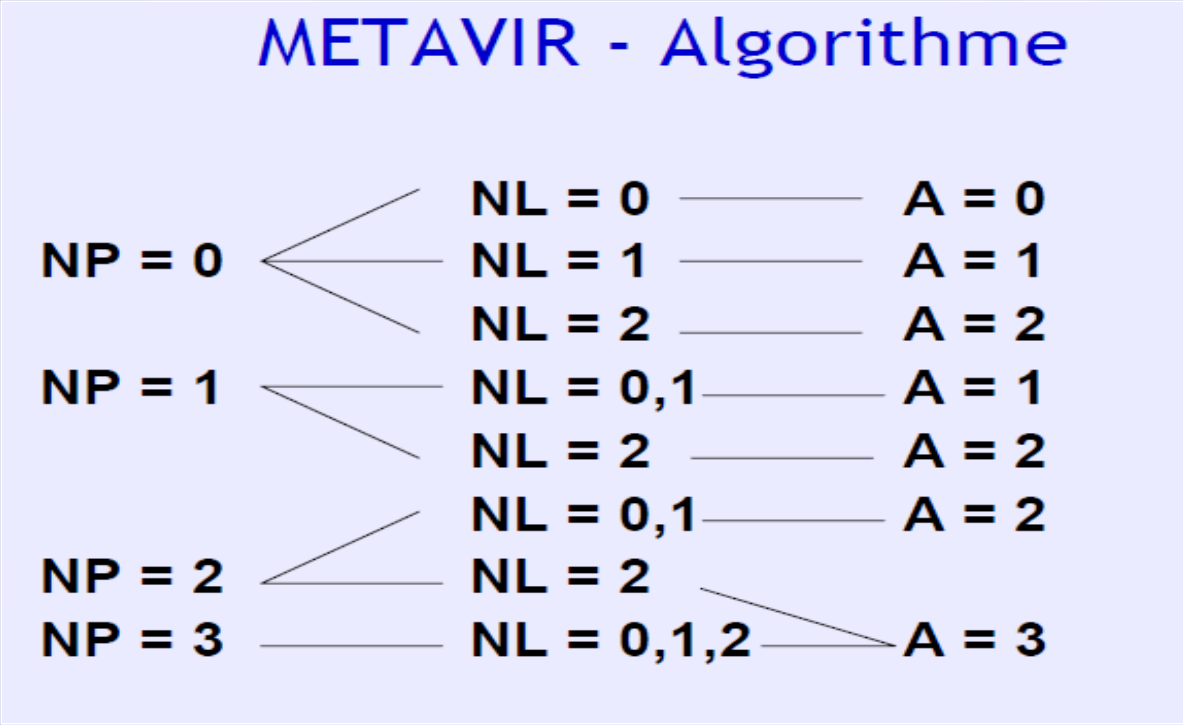
Classification de METAVIR

-Activité: **(A)**:

-NP: Nécrose parcellaire + **NL**: Nécrose lobulaire

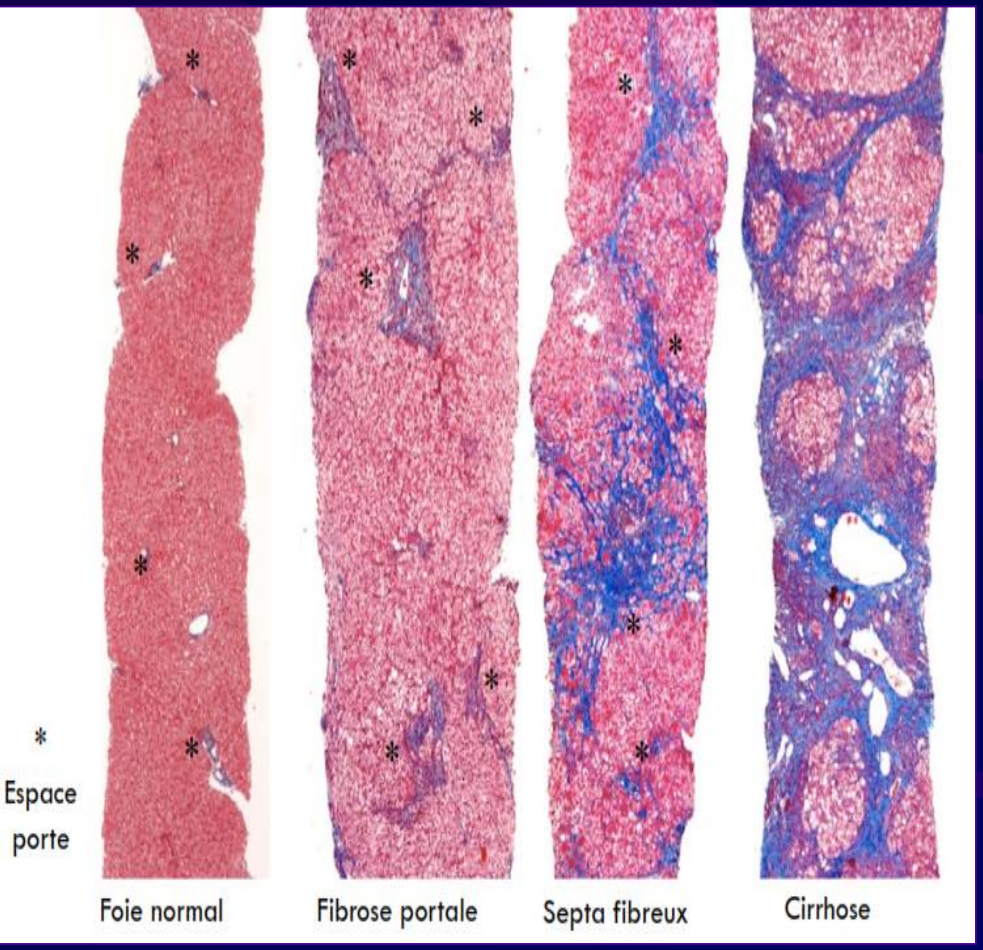
Simple - Reproductible

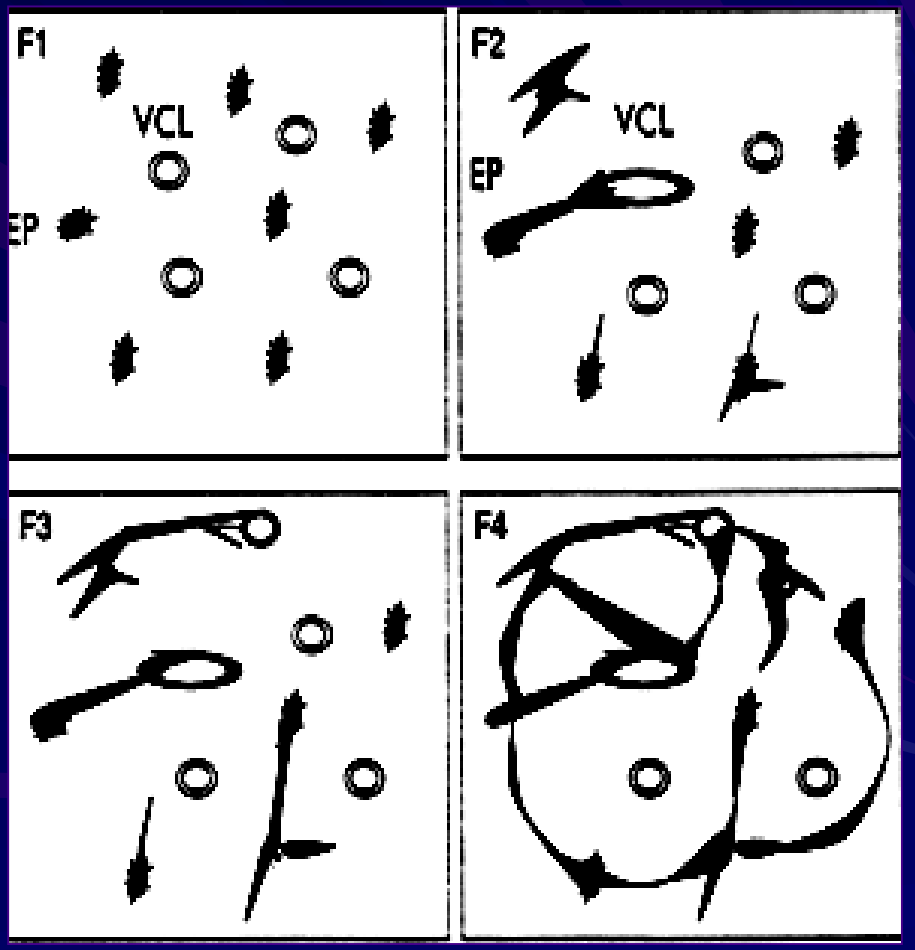
A0: Pas d'activité
A1: Activité minime
A2: Activité modérée
A3: Activité sévère



Classification de METAVIR

Fibrose





PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE 1

Destruction du Capital hépatocytaire

[1] ↓ ***CAPACITE DE SYNTHESE***

INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE

PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE 2

Bouleversement architectural

↑ RESISTANCES VASCULAIRES

HYPERTENSION PORTALE INTRAHEPATIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE 3

[3] NODULES DE REGENERATION

↓

DYSPLASIE

↓

CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

TABLEAUX CLINIQUES

1- FORMES COMPENSEES

2- FORMES DECOMPENSEES / COMPLIQUEES

a- ASCITE

b- HEMORRAGIE

c- ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

d- GREFFE NEOPLASIQUE

e- AUTRES

CIRRHOSE COMPENSEE

Asthénie modérée
SIGNES GENERAUX
CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE
SIGNES FONCTIONNELS
AUCUN
- Fortuite, anomalies:
- clinique
- biologique
- échographique
- endoscopique

CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE

SIGNES PHYSIQUES

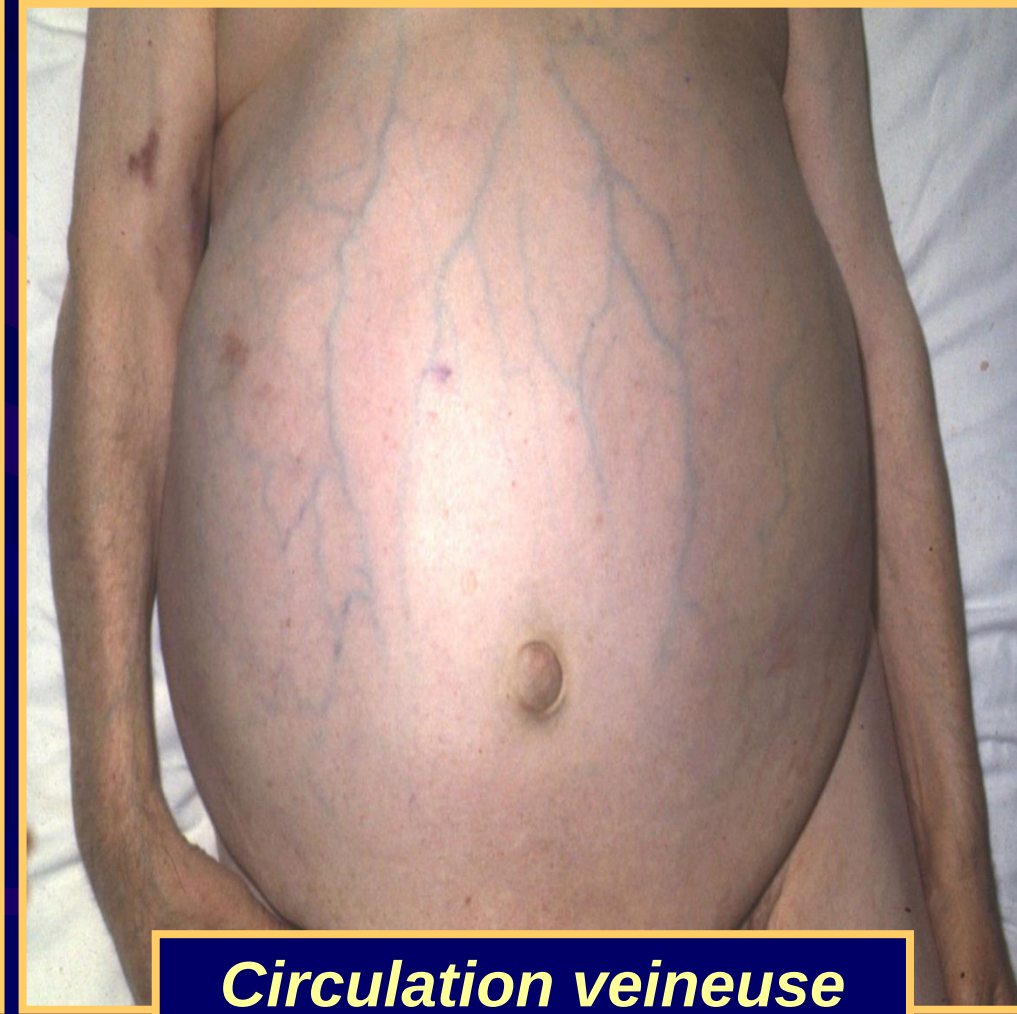
3-Signes HTP
SPM/CVC

1- Signes IHC^{aire}
-Angiomes stellaires
-Erythrose palmaire
-Hypogonadisme
-Gynécomastie

2- HPM
Ferme/ indolore/ bord < tranchant

MANIFESTATIONS CLINIQUES

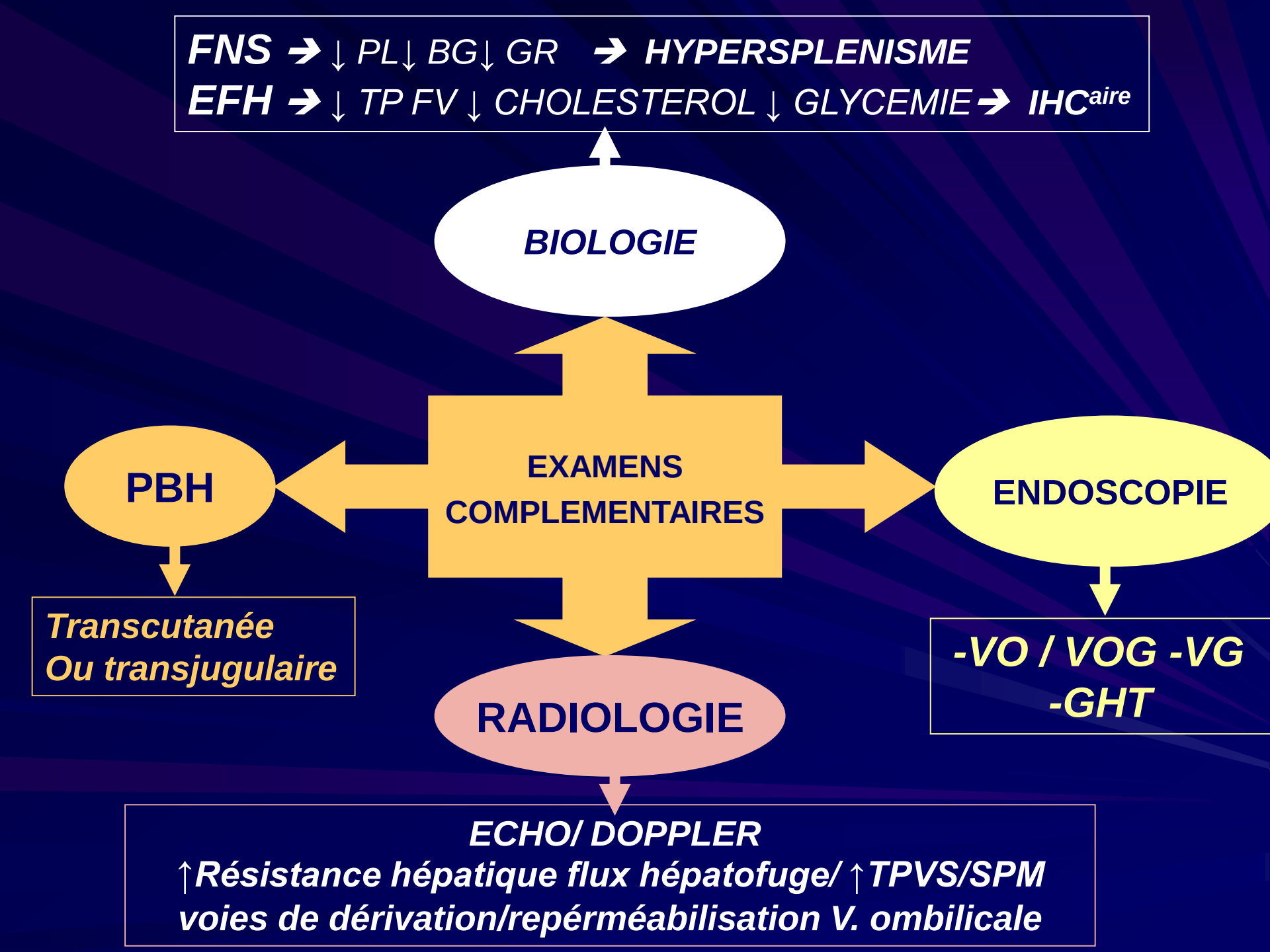
Angiome stellaire



Circulation veineuse collatérale abdominale

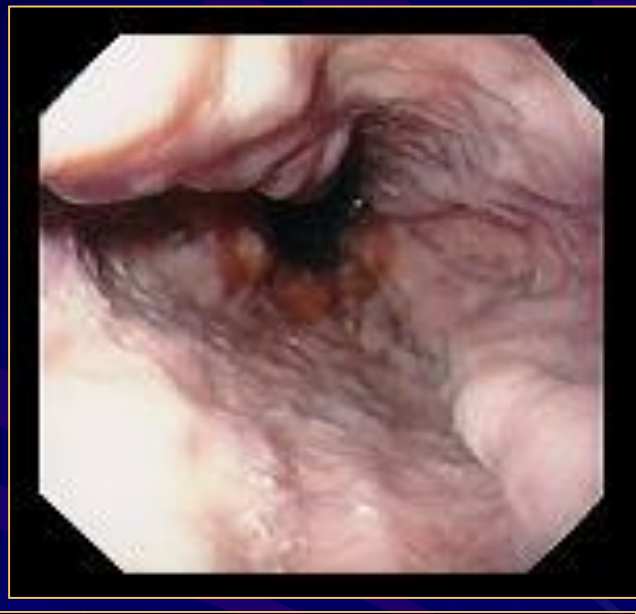
MANIFESTATIONS CLINIQUES

Syndrome de Cruveilhier-Baumgarten


FNS ➔ ↓ PL↓ BG↓ GR ➔ HYPERSPLENISME
EFH ➔ ↓ TP FV ↓ CHOLESTEROL ↓ GLYCEMIE ➔ IHCaire
BIOLOGIE
PBH
EXAMENS COMPLEMENTAIRES
ENDOSCOPIE
Transcutanée
Ou transjugulaire
-VO / VOG -VG
-GHT
RADIOLOGIE
ECHO/ DOPPLER
↑Résistance hépatique flux hépatofuge/ ↑TPVS/SPM
voies de dérivation/repérméabilisation V. ombilicale

SIGNES ENDOSCOPIQUES D'HTP

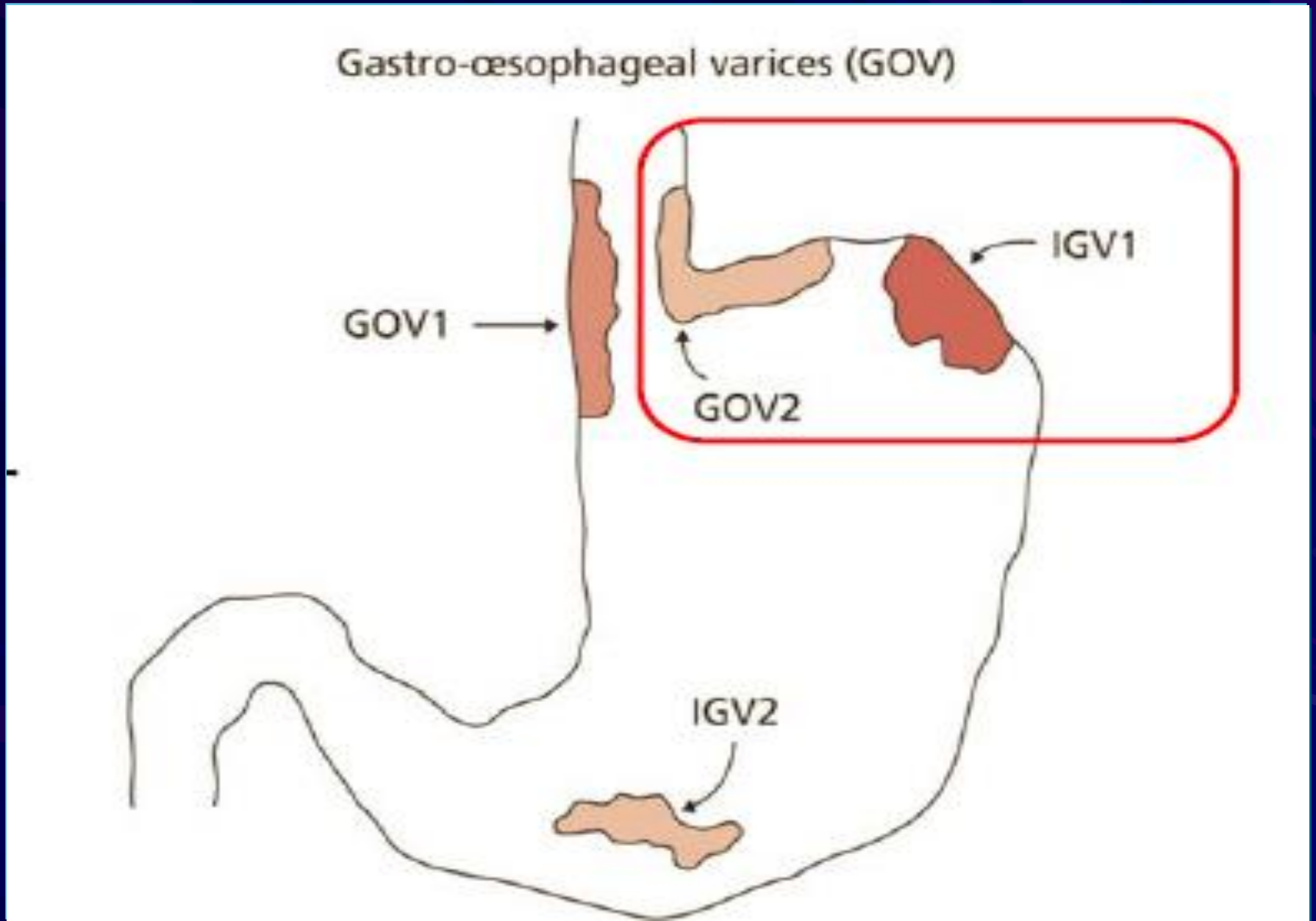
VARICES OESOPHAGIENNES



Grade I = varices s'affaissent à l'insufflation

Grade II = varices ne s'affaissent pas à l'insufflation mais n'obstruant pas la lumière oesophagienne.

Grade III = varices obstruant complètement la lumière oesophagienne

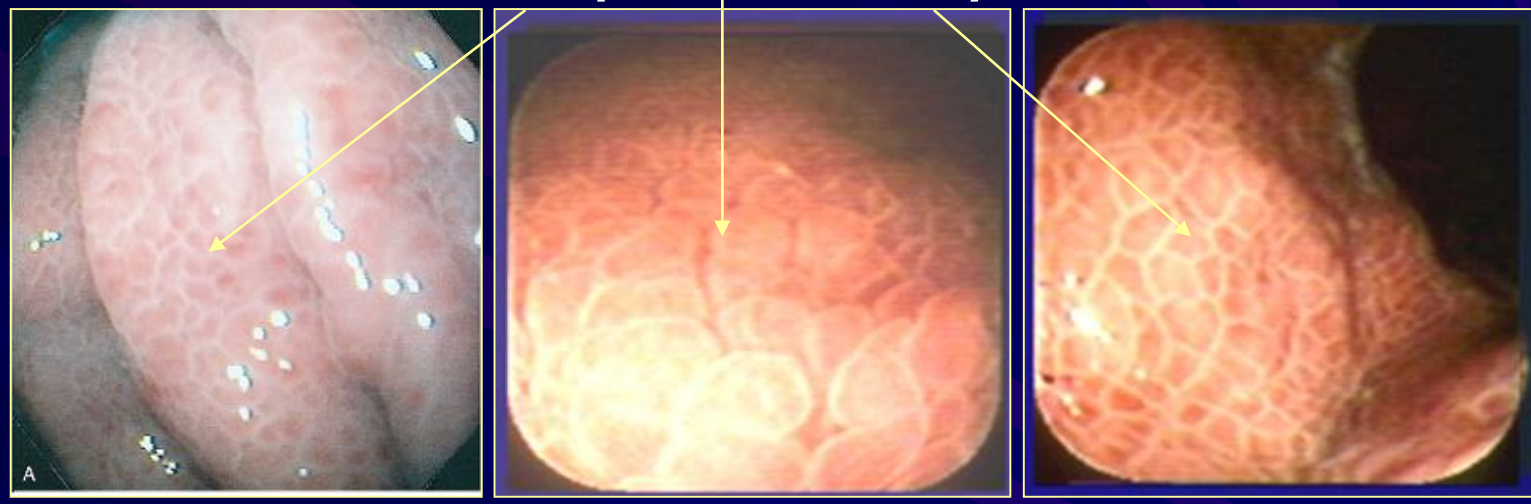

Gastro-œsophageal varices (GOV)
GOV1
GOV2
IGV1
IGV2

SIGNES ENDOSCOPIQUES D'HTP

Gastropathie hypertensive

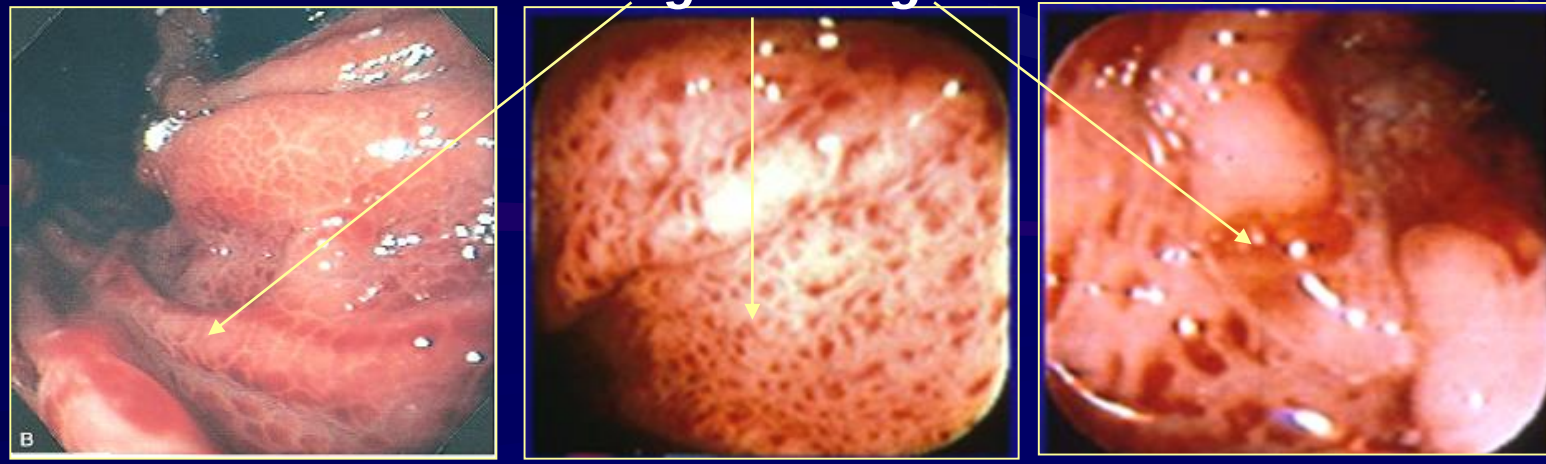
Aspect en mosaïque

GHT MODEREE



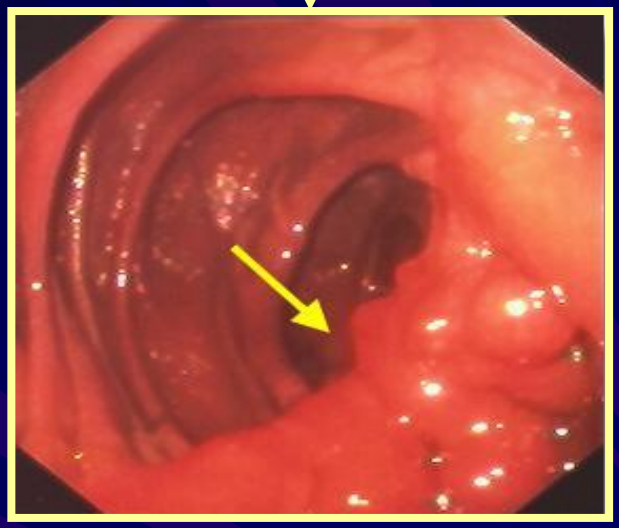
Signes rouges

GHT SEVERE



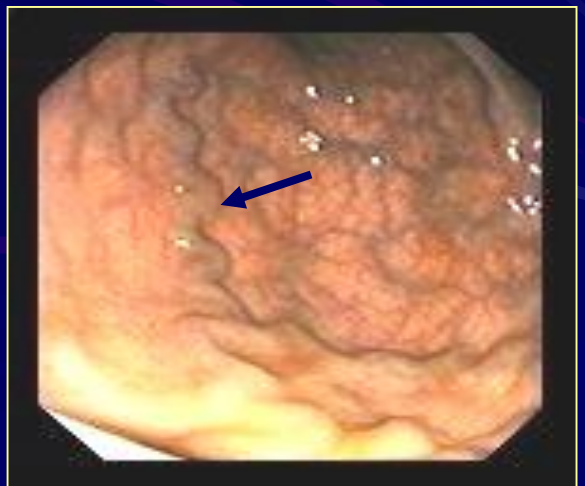
VARICES ECTOPIQUES

VARICES DUODENALES



VARICES RECTALES

VARICE COLIQUE



PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE

TRANSCUTANEE → **TRANSJUGULAIRE**

CONTRE INDICATION

GENERALE

- *Troubles de l'hémostase* :
  TP<50% TS>10s
  Plaquettes< 80000/mm^3
- *Malade non coopérant*

LOCALE

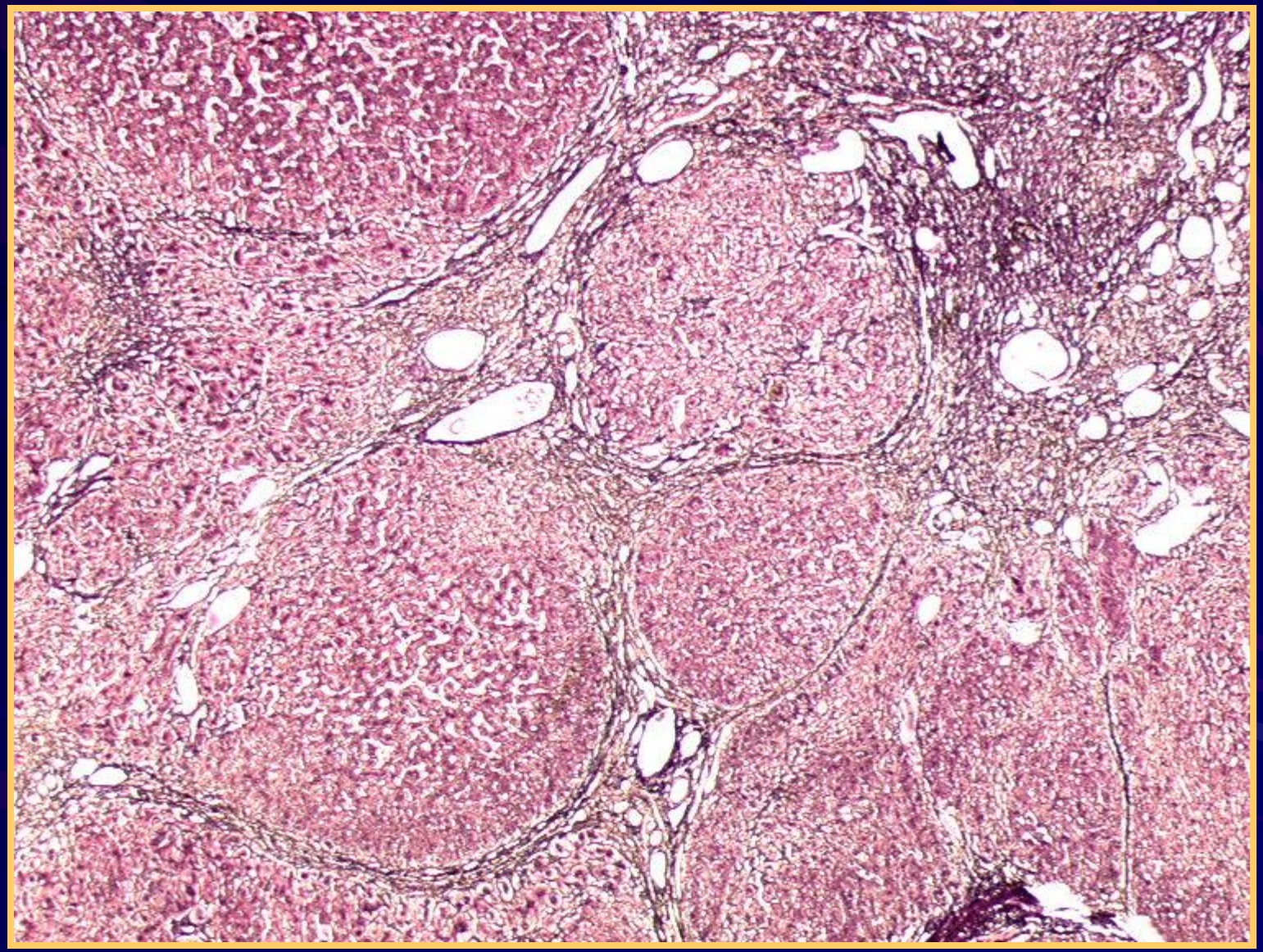
- Dilatation VBIH
- Foie vasculaire
- Tumeur vascularisée
- Kyste hydatique

REGIONALE

- Ascite
- Épanchement pleural Drt
- Crise d'asthme

CAROTTE HEPATIQUE

ETUDE HISTOLOGIQUE



Tests non invasifs

FibroTest	Estimation du Stade de Fibrose
0.75-1.00	**F4**
0.73-0.74	**F3-F4**
0.59-0.72	**F3**
0.49-0.58	**F2**
0.32-0.48	**F1-F2**
0.28-0.31	**F1**
0.22-0.27	**F0-F1**
0.00-0.26	**F0**

APRI

= [ASAT (X N) / plaquettes (G/l)] x 100

> 1.5 = F 2

Fibroscan

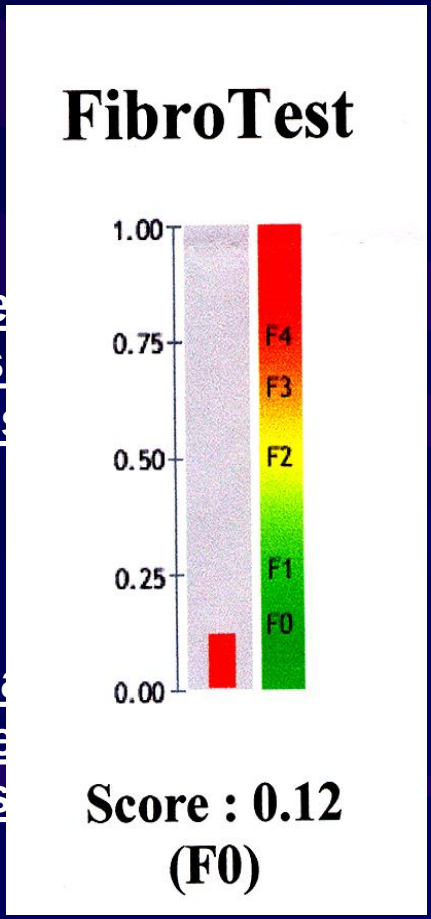
Le FibroTest®

- Alpha-2 macroglobuline
- Bilirubine totale
- Gamma GT

Levels *incre*
with the pres
of fibrosis

- Apolipoproteine A1
- Haptoglobine

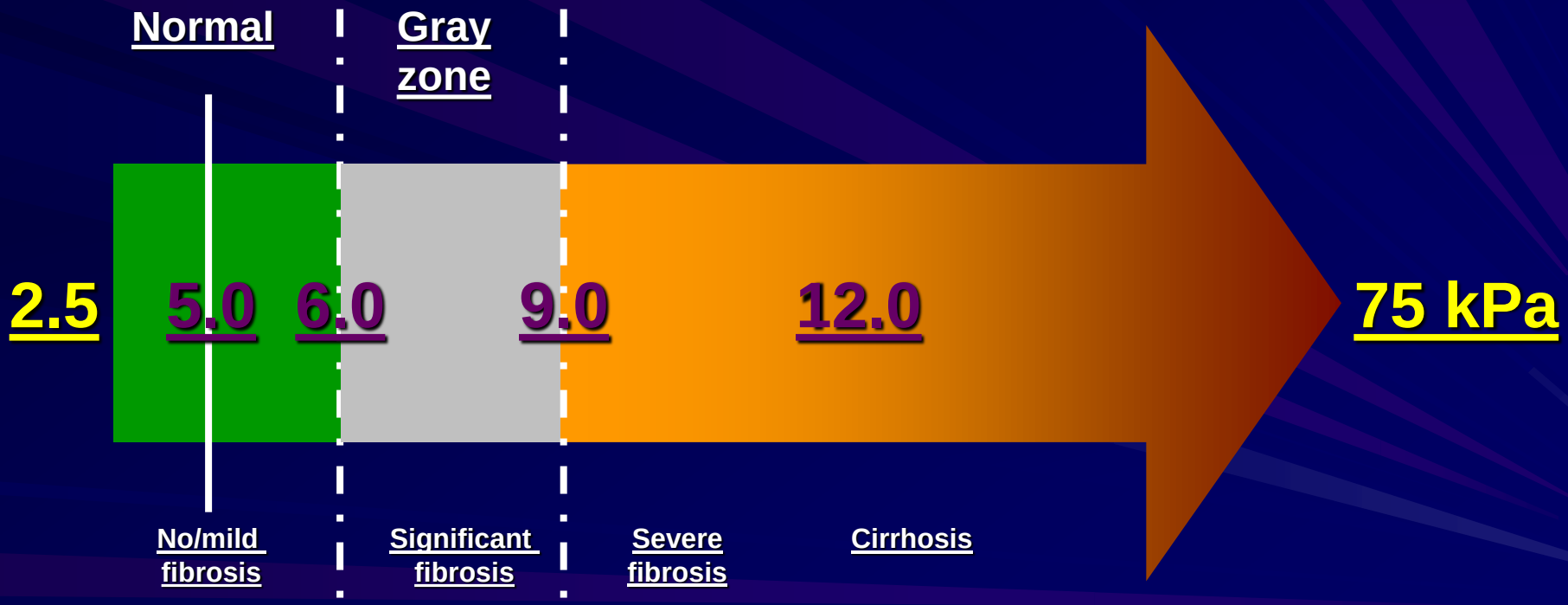
Levels decrea
with the prese
of fibrosis



Fibrotest	Equivalent METAVIR
0.75-1.00	**F4**
0.73-0.74	**F3-F4**
0.59-0.72	**F3**
0.49-0.58	**F2**
0.32-0.48	**F1-F2**
0.28-0.31	**F1**
0.22-0.27	**F0-F1**
0.00-0.21	**F0**

Imbert-Bismuth et al. Lancet 2001; 357: 2069-75

FibroScan



.Chan HLY, et al., *J Viral Hepat* 2008; in press. 2. Castera L, et al., *J Hepatol*. 2008;48:835-47.

COMPLICATIONS

1- ASCITE

2- HEMORRAGIE

3- ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

4- DEGENERESCENCE

ASCITE

Complication fréquente

Abondance variable

-minime (300-1000cc) clinique=0 **Dg échographie**

-moyenne → matité des flancs mobile

-abondante → signes d'intolérance = douleurs /dyspnée

↳ ***ponction évacuatrice +++***

ASCITE

Aspect ➔ jaune citrin

ECB systématique

Biochimie ➔ pauvre en protides < 25mg/ l

Cytologie ➔ PN< 250/mm^3

Bactériologie ➔ stérile

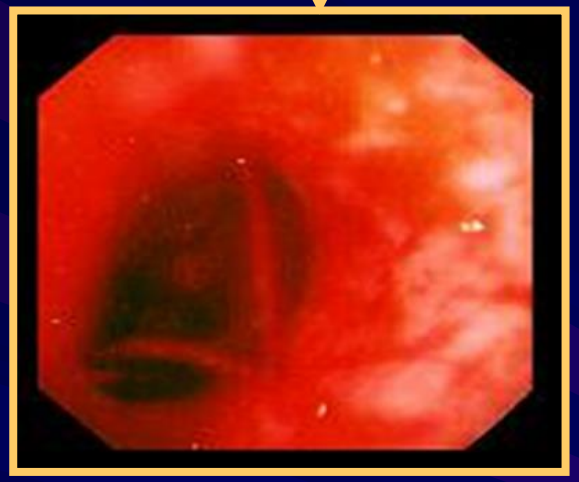
ASCITE

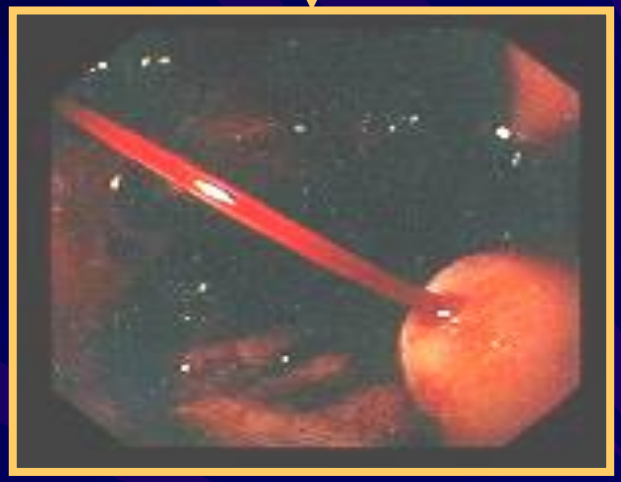
INFECTION
PBS
Complications
MECANIQUE
GRANDE ABONDANCE
HERNIE OMBILICALE
EVENTRATION
RUPTURE OMBILICALE

ASCITE

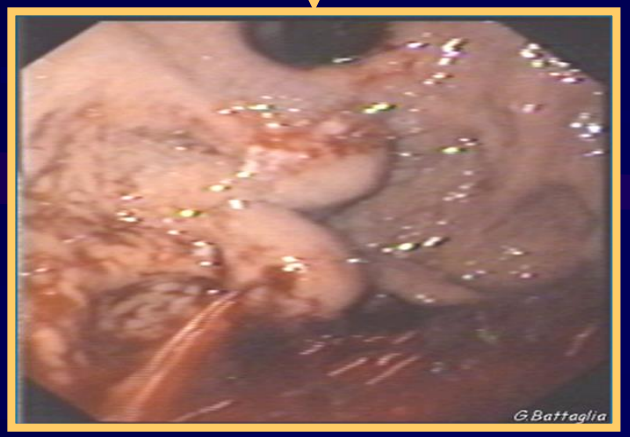
2- HEMORRAGIE

Varices oesophagiennes





Varice sous cardiale



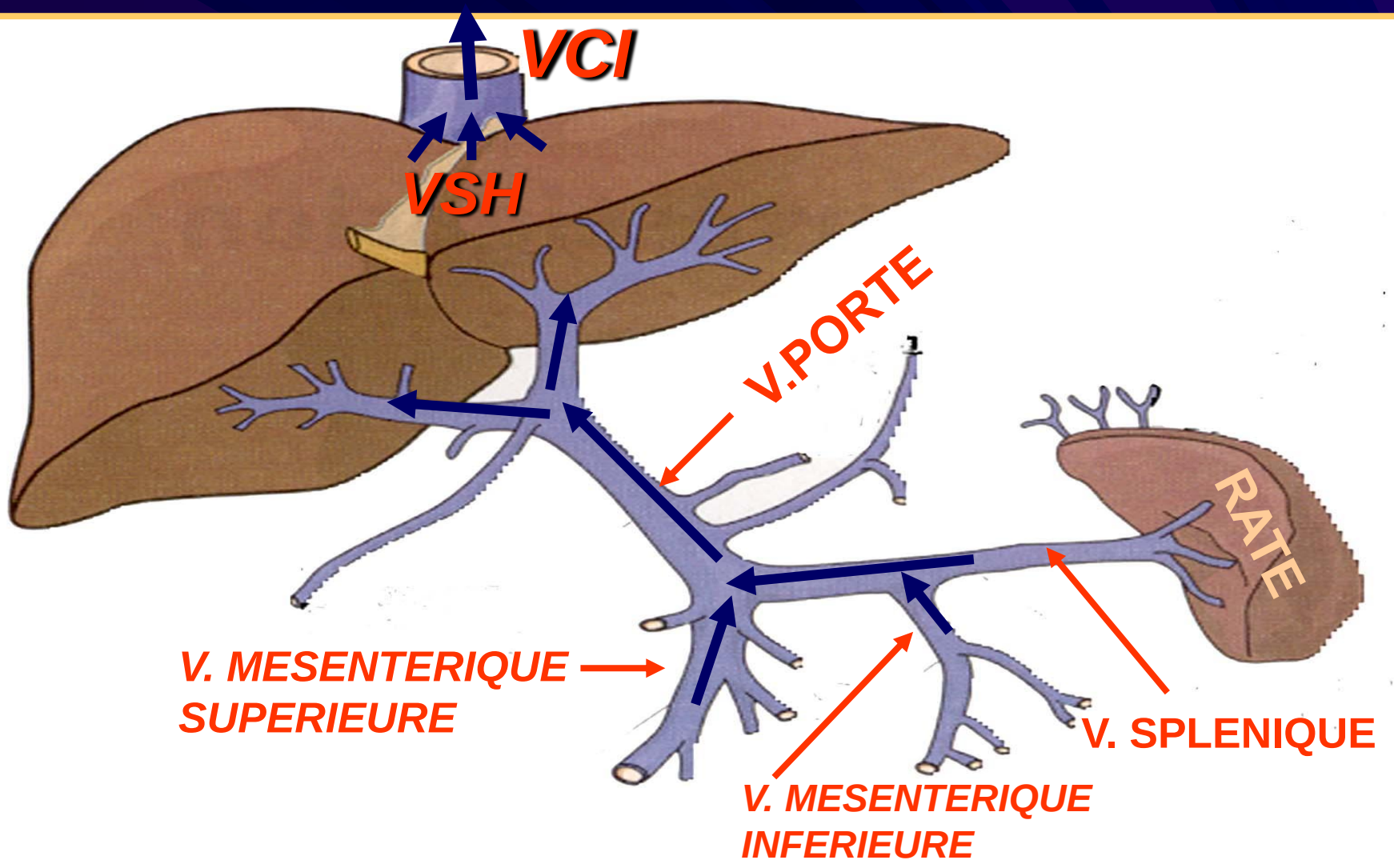
Hypertension portale: définition Hémodynamique

- **Gradient porto-cave > 5mmHg**

-ou **Pression porte > 15mmHg**

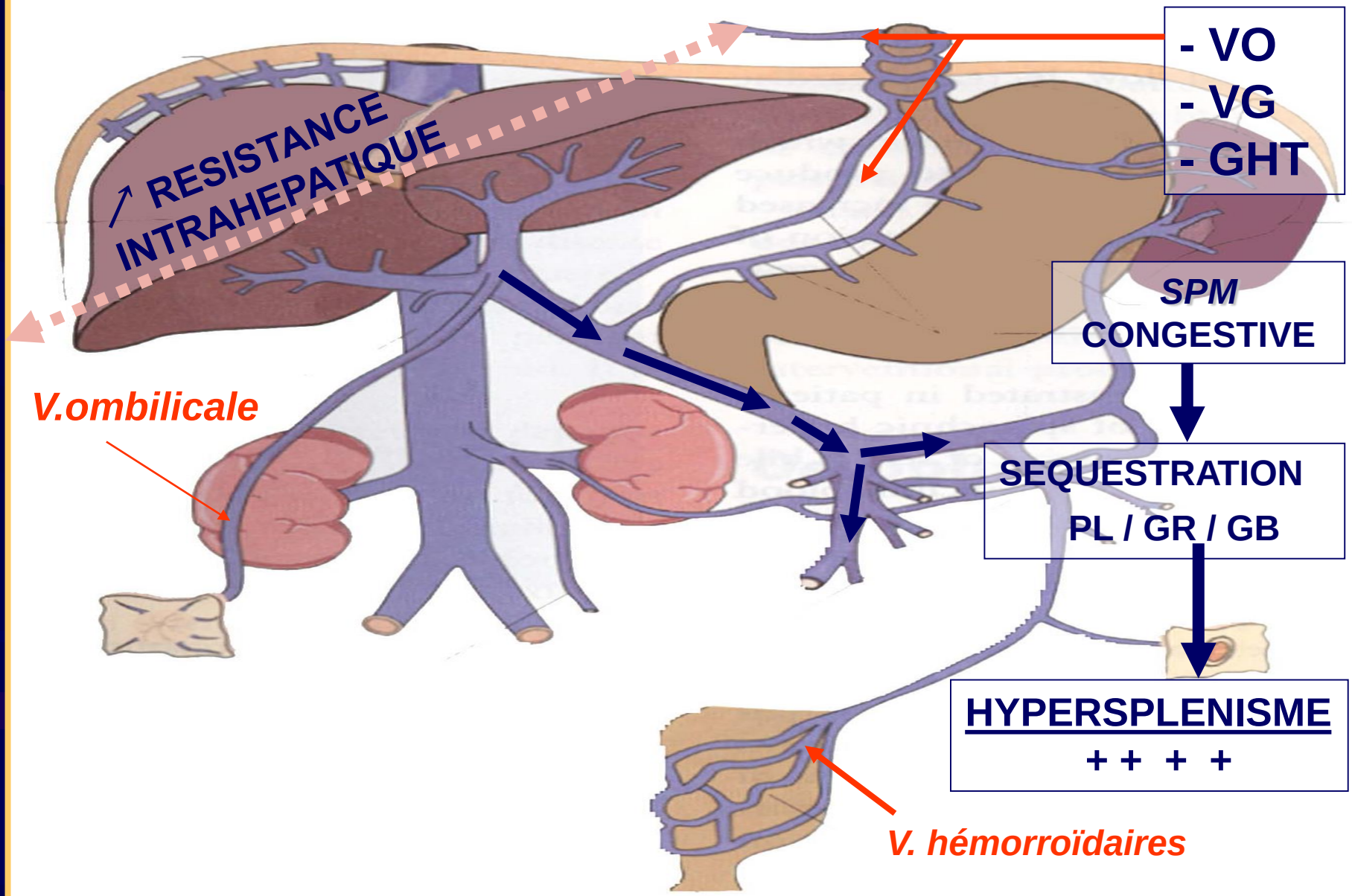
.**Facteur prédictif de la sévérité de l'HTP**

PHYSIOPATHOLOGIE HTP

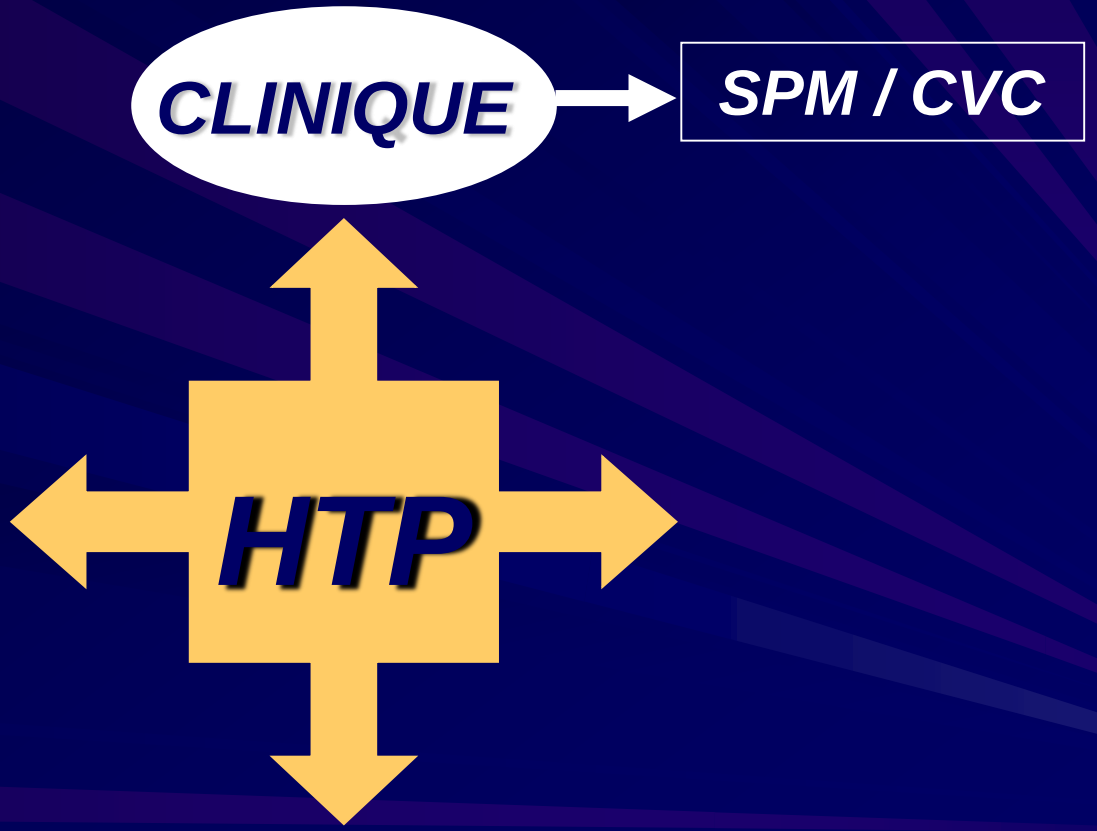


système porte normal

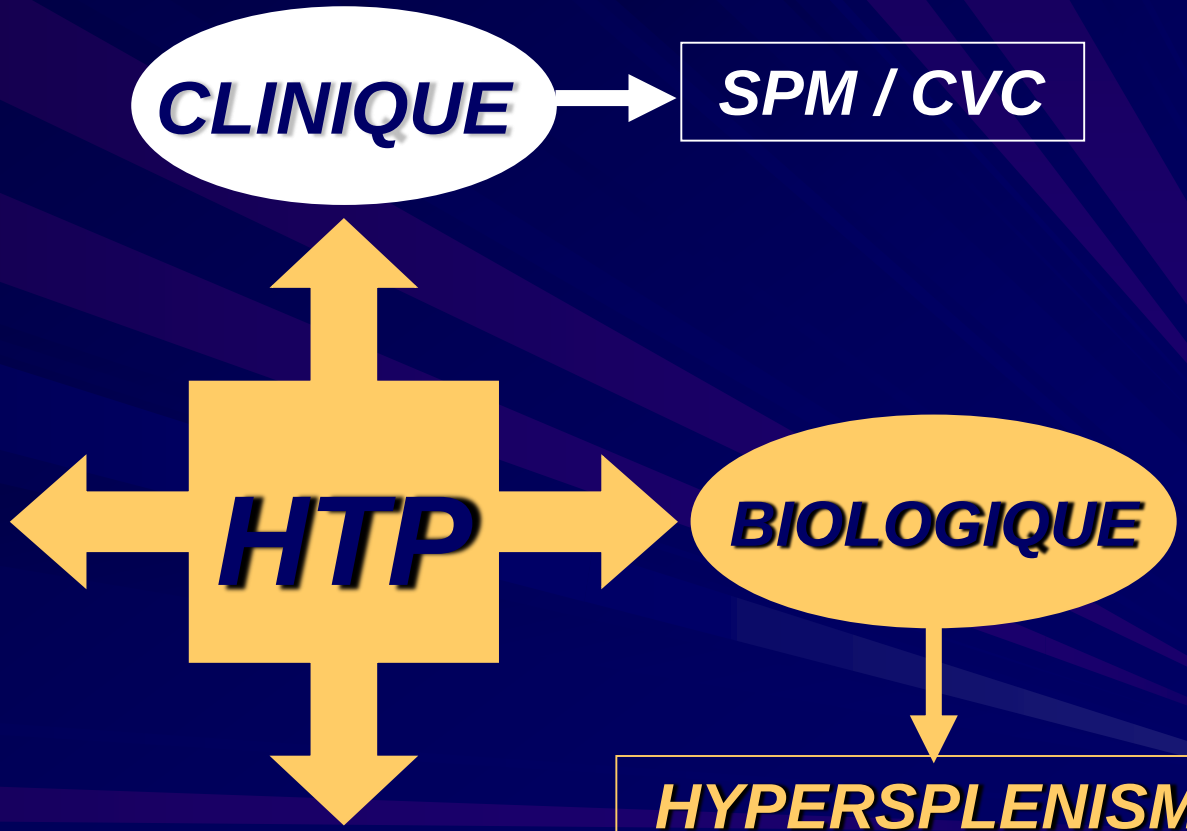
PHYSIOPATHOLOGIE HTP



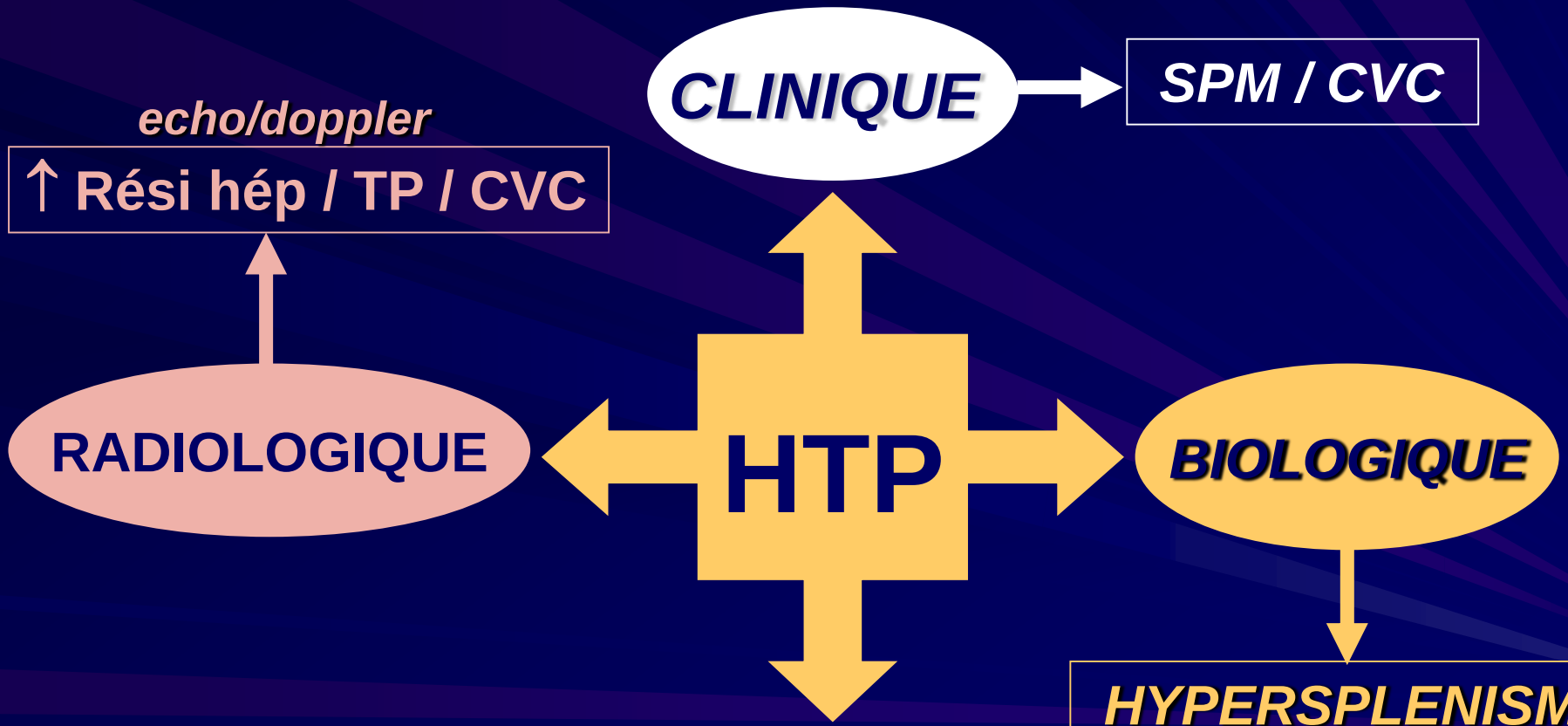
HTP: Expression



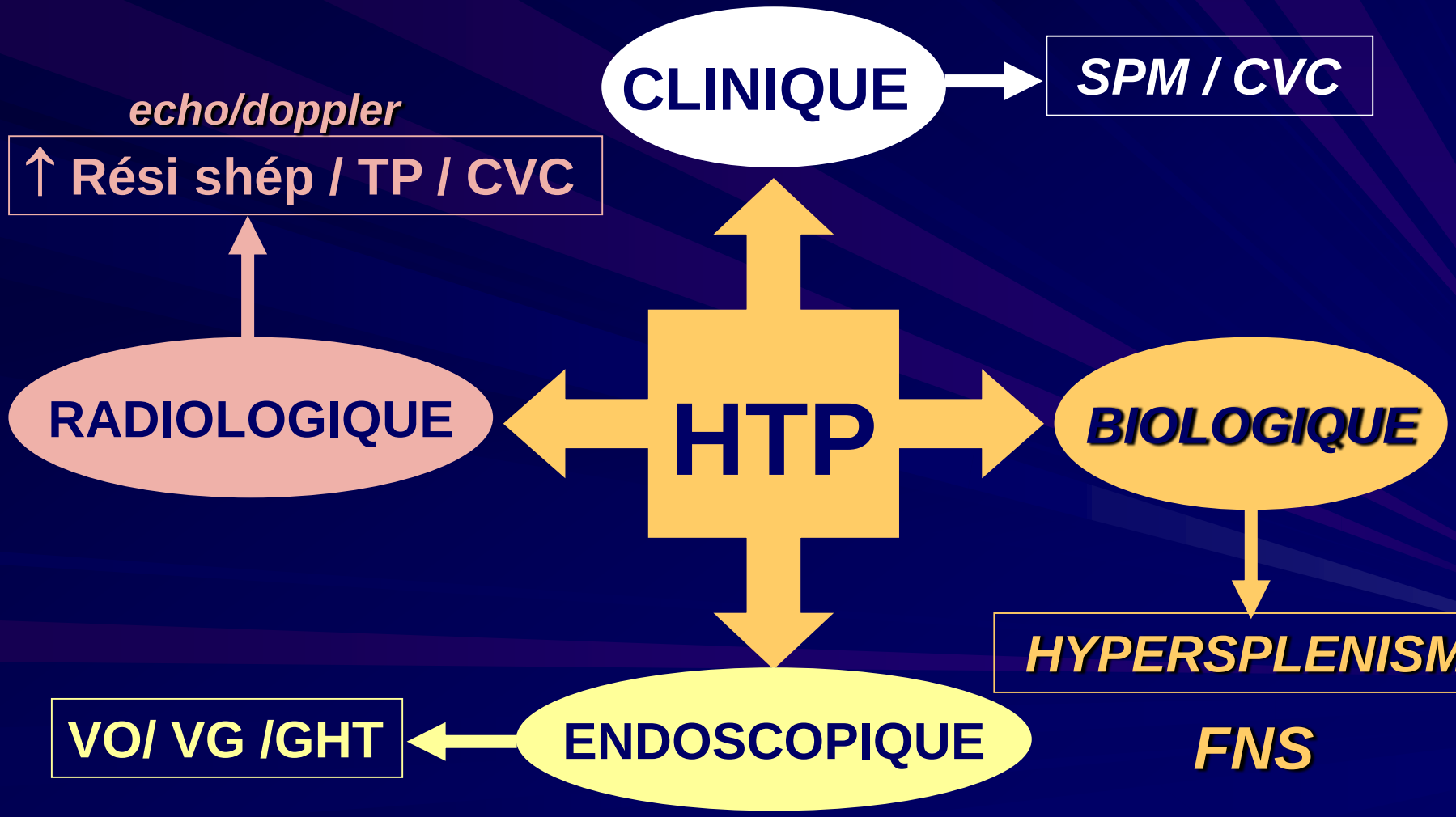
HTP: Expression



HTP: Expression



HTP: Expression



3- ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

Définition: ***Trouble neuropsychique et musculaire secondaire à l'IHC^{aire} : Aiguë / chronique,***

Méanisme ? ***Multifactoriel.***

Facteurs déclenchants : EH aiguë

- Hémorragie digestive (RVO)
- Infections (ascite)
- TRT diurétique
- Troubles ioniques ↓ N_a^+ - ↓ K^+
- Déshydratation
- Neuroleptiques
- C***onstipation***

ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

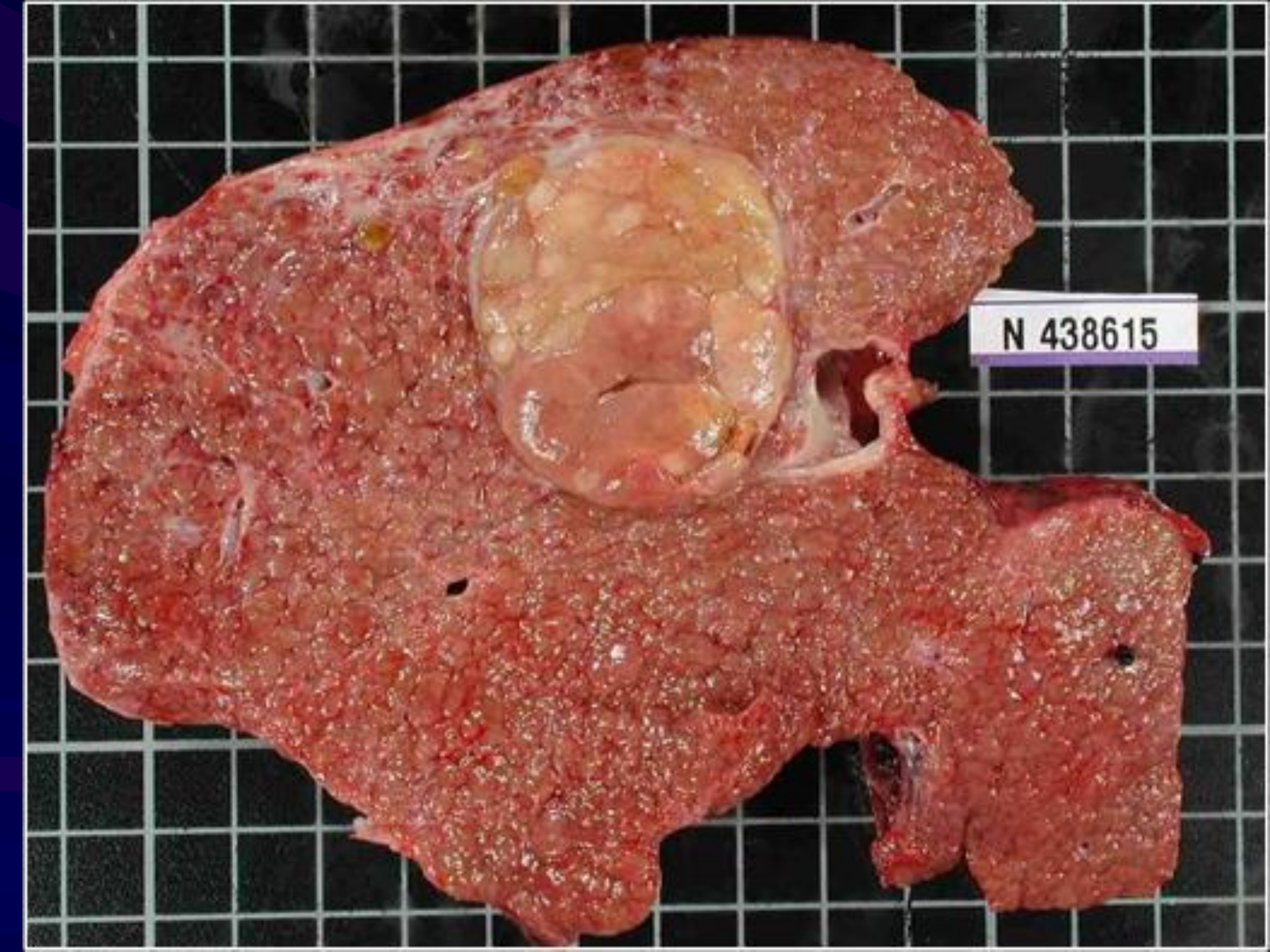
STADE	MANIFESTATIONS
I	Astérexis (+) inversion rythme du sommeil
II	Astérixis (+) Obnubilation / somnolence
III	Astérixis (-) Coma stimulation (+)
IV	Coma profonde stimulation (-)

4- DEGENERESCENCE

Suspecter une greffe néoplasique

-Altération état général (amaigrissement)
-Fièvre inexpliquée
-HMG
-Douleurs hypochondre droit
-Ascite hémorragique ou chyleuse
-Syndrome paranéoplasique (↑GR ↓ glycémie ↑ Ca)

Study Time 2:1


N 438615

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

DEPISTAGE SYSTEMATIQUE

Echographie hépatique + alpha foetoprotéine / 6mois

DIAGNOSTIC POSITIF DU CHC

Cirrhose + Nodule Hépatique typique en radiologie + ↑ αFP

La preuve histologique n'est pas nécessaire

Syndrome hépato-rénal

-Cirrhose avec **ascite**

-Créatinine sérique > **15mg/dL**

-Pas d'amélioration de la créatinine sérique (réduction <15mg/dL) après au moins 2j de retrait des diurétiques et expansion volumique par l'albumine (1g/kg de poids/j, maximum 100g/j)

-Absence d'état de choc

-Pas de prise actuelle ou récente de drogues néphrotoxiques

-Absence de maladie parenchymateuse rénale (biochimie urinaire et échographie rénale normales).

2 types; I aigu, de mauvais pronostic et le type 2

Salerno F, et al. Gut .2007;56:1310-1318.

Péritonite bactérienne spontanée (PBS)

- **Diagnostic**: PNN dans l'ascite > **250** cells/mm^3
  ou culture de l'ascite positive.

- **Pronostic:** mauvais

- **Urgence thérapeutique**:
  -Céphalosporine III génération (cefotaxime 2g/ 8-12 h ou ceftriaxone 2 g / 24h) / 5-8 jours;

  -Refaire paracentèse à 48h pour documenter une réduction > à 25% du taux des PNN.

Syndrome hépato pulmonaire

- Triade :

-Maladie hépatique chronique (cirrhose) ou une HTP isolée

-Hypoxémie non expliquée

-Dilatations vasculaires pulmonaires.

Hypertension porto-pulmonaire (HTPP)

- Hypertension portale avec ou sans cirrhose
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

AUTRES COMPLICATIONS

- **Hyponatrémie : Na+ sérique ≤ 130 mEq/L.**

Physiopathogénie: augmentation de la réabsorption d'eau rénale (canaux collecteurs) par excès d'hormones antidiurétiques circulantes (arginine, vasopressine).

LES ETIOLOGIES

ETIOLOGIES DES CIRRHOSE

1- VIRALE virus B, C et D

2-DYSIMMUNITAIRE Auto-immune
Cholangite biliaire primitive
Cholangite sclérosante primitive

3-ALCOOLIQUE

4-VASCULAIRE Syndrome de Budd-Chiari
Maladie veino-occlusive
Foie cardiaque

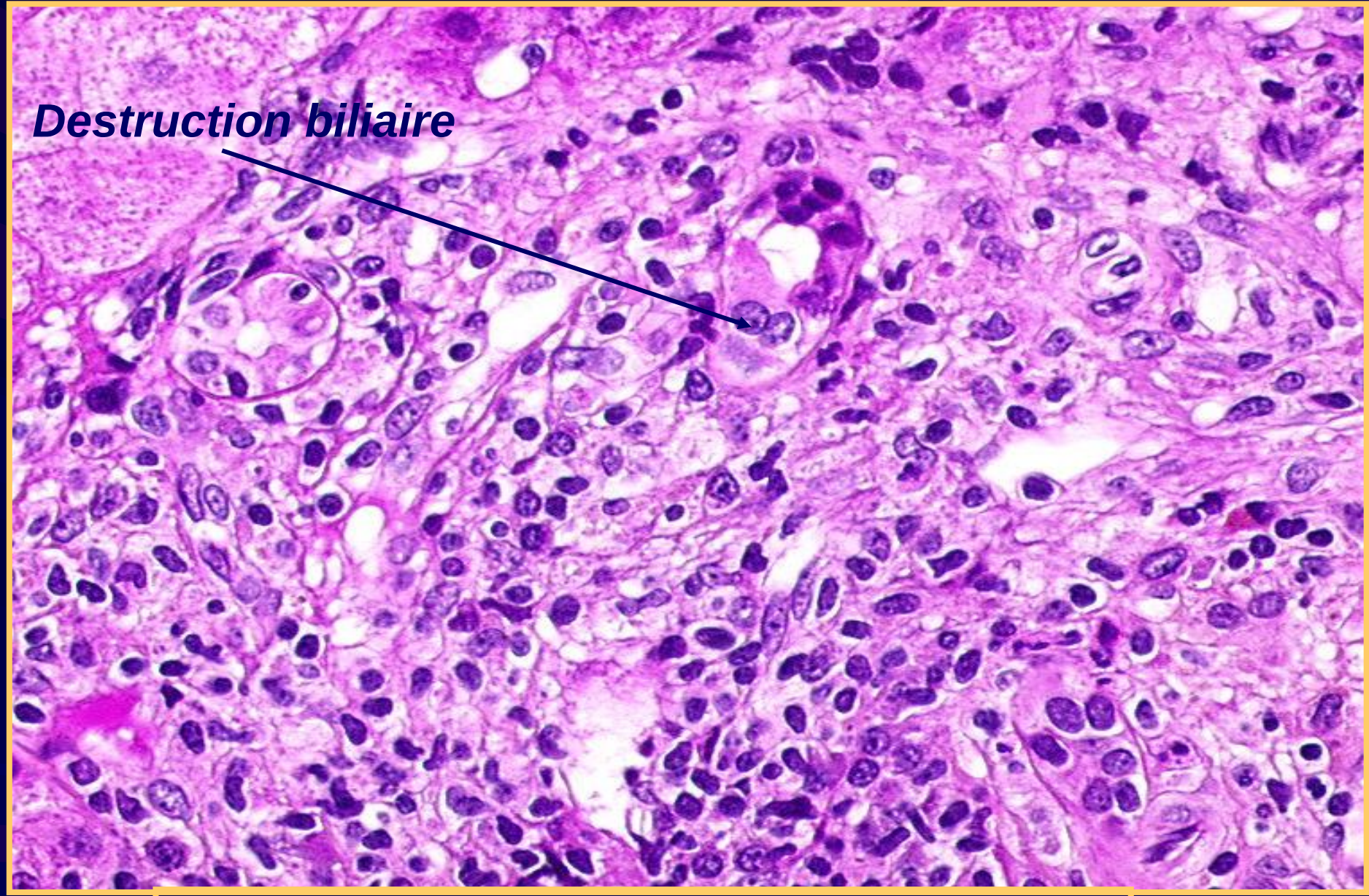
5-METABOLIQUE Maladie de Wilson
Hémochromatose
Déficit α1antitrypsine
Syndrome d'insulino-résistance

6- AUTRES Cirrhose biliaire secondaire, toxique

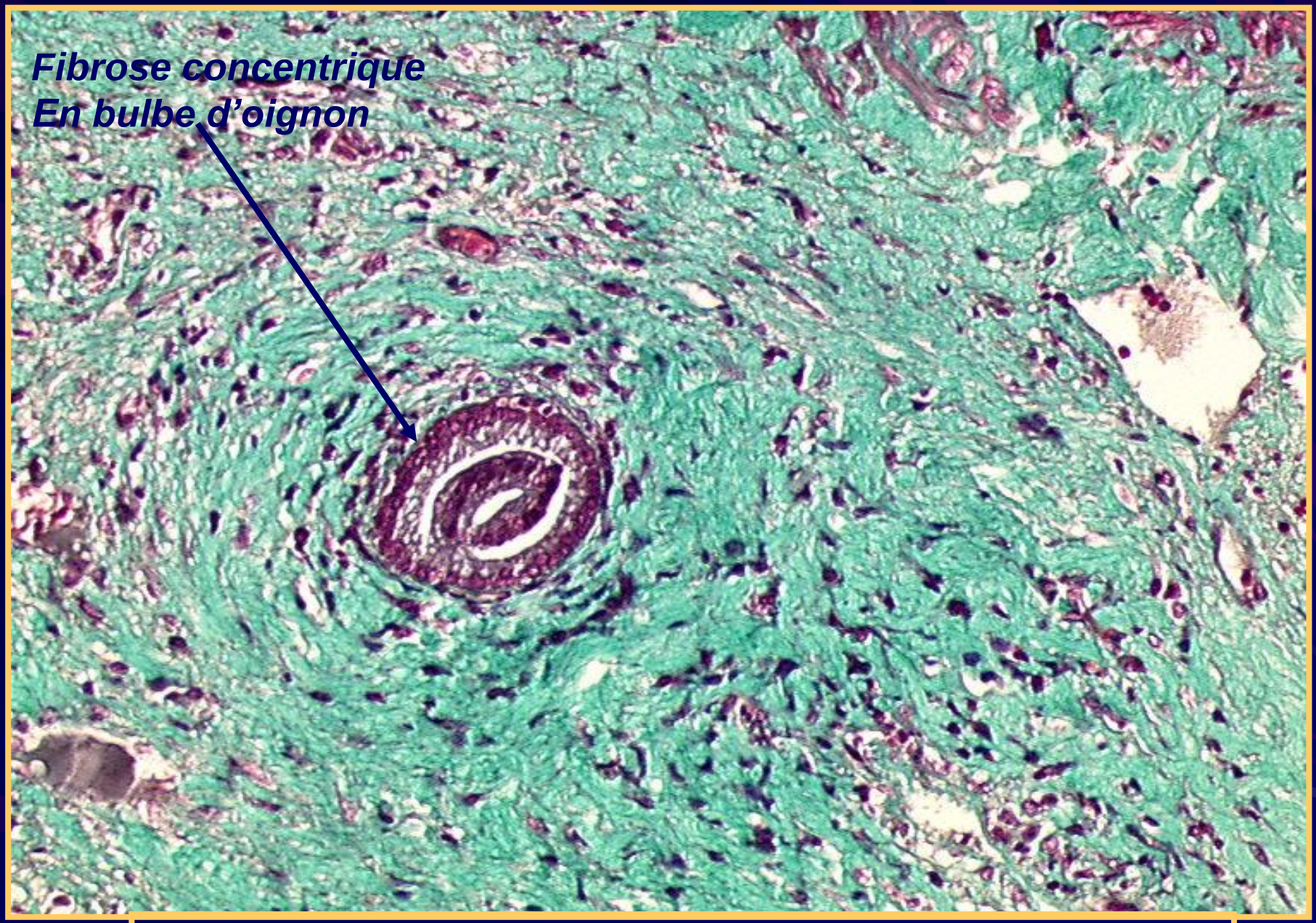
7- CIRRHOSE CRYPTOGENETIQUE: aucune étiologie

CIRRHOSE DYSIMMUNITAIRE

	HAI	CBP	CSP
Cellule cible	hépatocyte	C biliaire Pt	C biliaire Gd
Terrain	Femme jeune	Femme ménopausée	Homme adulte jeune
clinique	articulaire cutanée	prurit	angiocholite
Biochimie	Cytolyse ↑ gamma G	cholestase	cholestase
Immunologie	Anti nucléaire LKM1 Muscle lisse	**Antimitochondrie M2**	Pas AC
Histologie Morphologie	Nécrose parcellaire Rosette hépatocytaire	Destruction canaux biliaires Néogénése ductulaire	BILI IRM CPRE

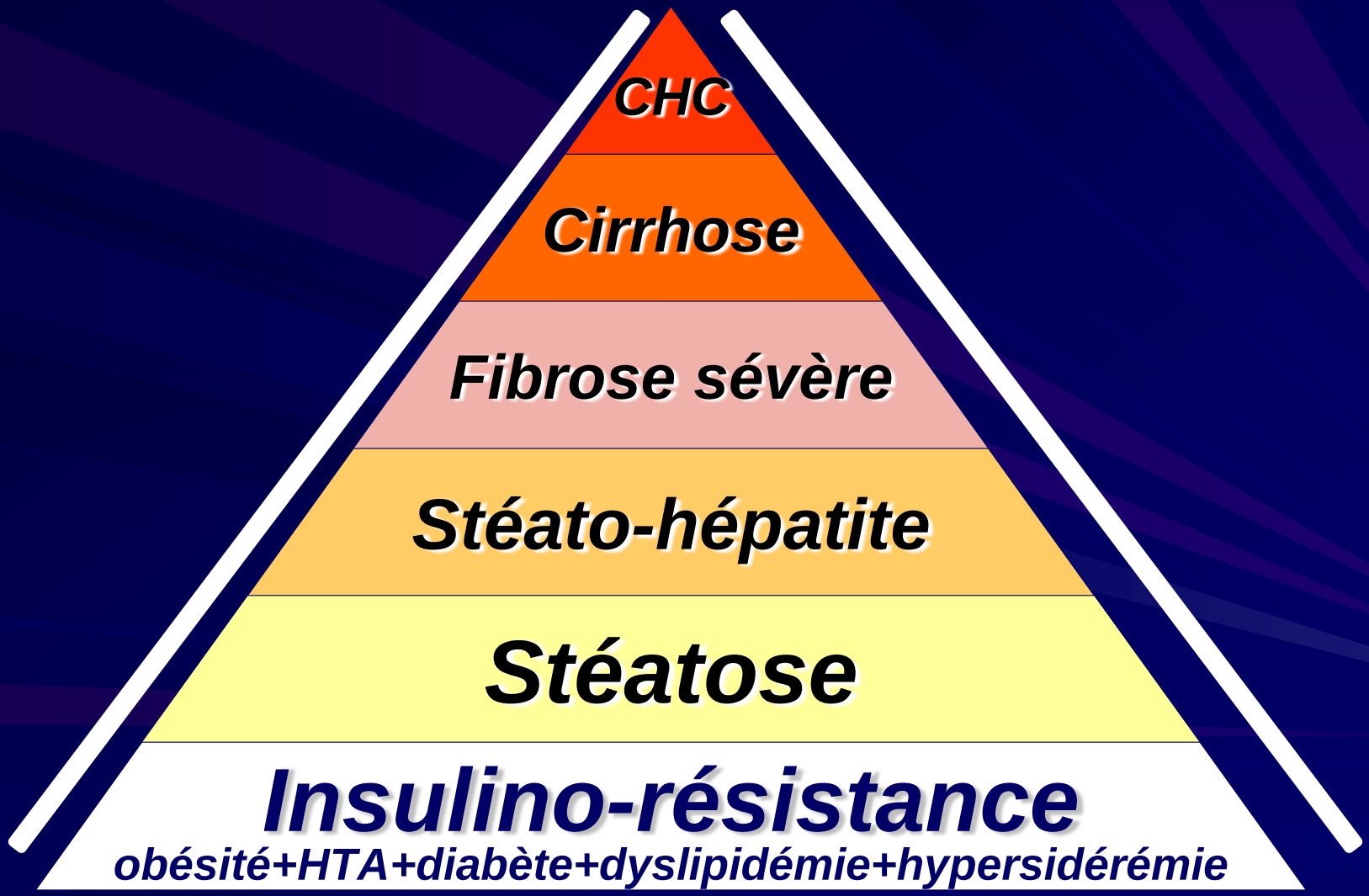


CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

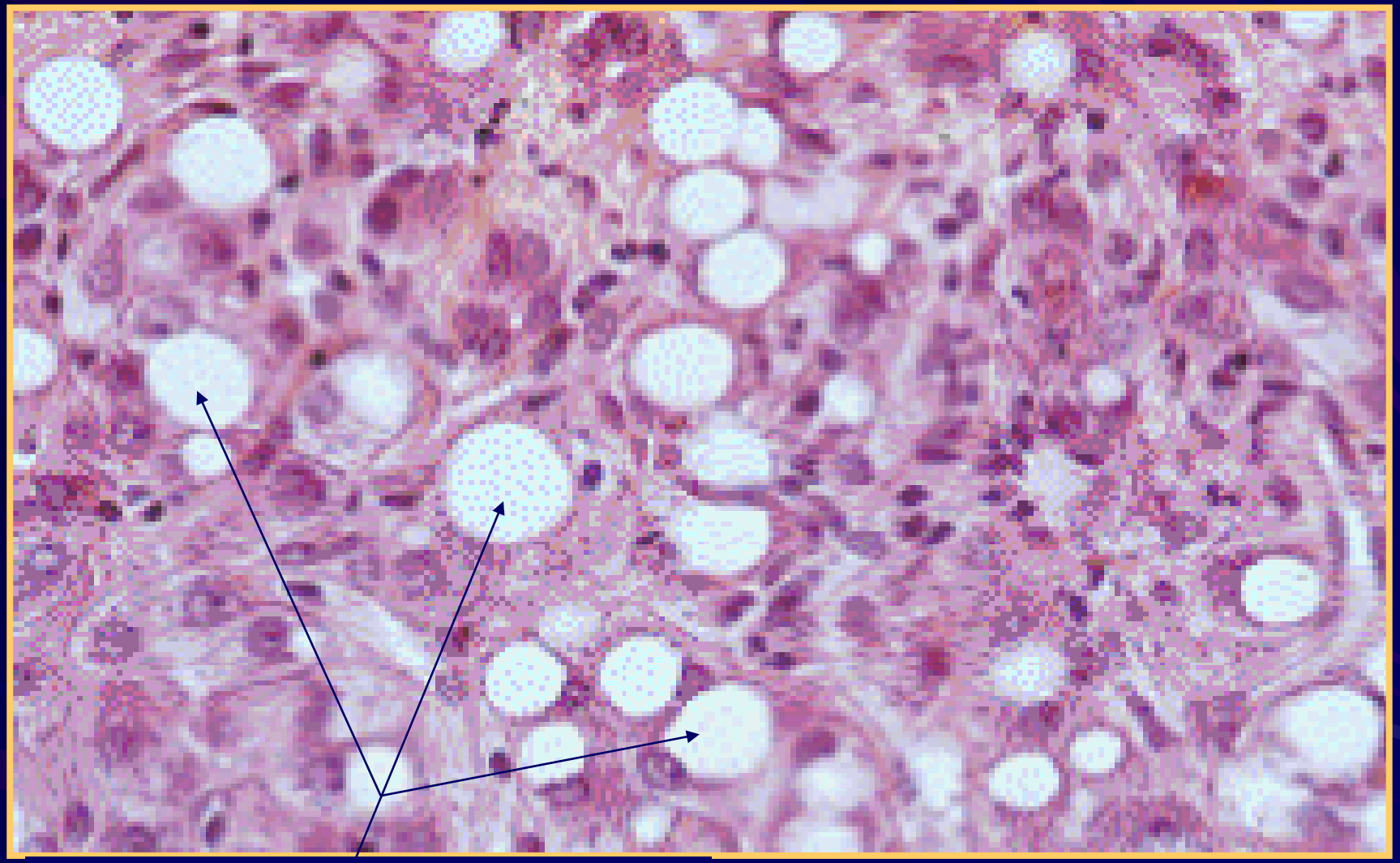


CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE

Syndrome d'insulino-résistance



Cirrhose alcoolique



Stéatose macrovésiculaire

DIAGNOSTIC DE GRAVITE

1. Score de CHILD-PUGH

2. MELD score

Score de CHILD-PUGH

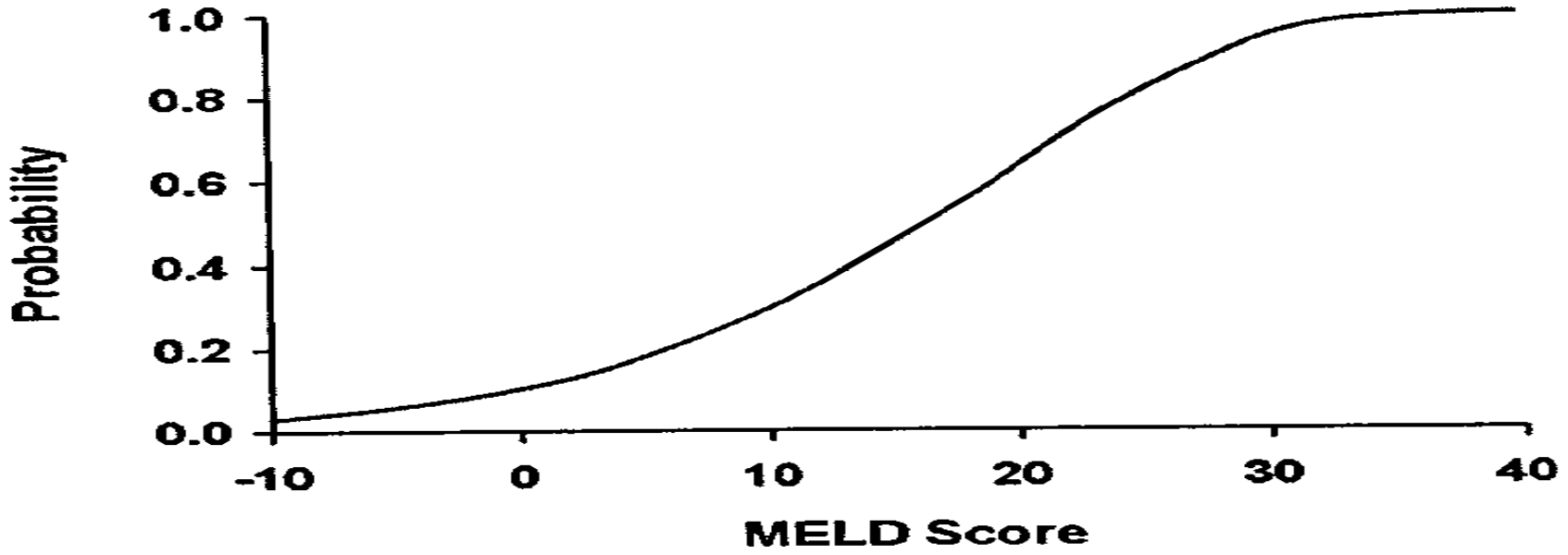
Paramètres	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Abondante
Encéphalopathie	Absente	Grade I-II	Grade III-IV
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Bilirubine (mg/l)	<35	35-50	>50
TP (%)	>50	40-50	<40

A: 5-6, B: 7-9, C: 10- 15

Model to predict survival in patients with End-Stage Liver Disease (MELD)

MELD

$$10 \times [0.957 \times \log_e(\text{creatinine mg/dL}) + 0.378 \times \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \log_e(\text{INR})]$$



TRAITEMENT

TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE

- CIRRHOSE COMPENSEE
- CIRRHOSE DECOMPENSEE

TRAITEMENT CIRRHOSE COMPENSEE

Traitement étiologique

trt antiviral / AUDC / D-pénicillamine

corticothérapie et immunosuppresseurs / saignées

Arrêt *alcool / réduire obésité / arrêt médicaments hépatotoxiques*

- ***Dépistage systématique CHC*** ➔ *échographie + AFP/ 6mois*
- ***Rechercher les VO*** ➔ *FOGD systématique et prophylaxie primaire*

Vaccination

L’immunogénicité vaccinale est réduite chez le cirrhotique.

Vacciner tôt comme pour les non cirrhotiques.

Vaccin anti-VHA, VHB, influenza virus et *Pneumocoques*.

Usage de médicaments

-**Aminosides** contre indiqués (toxicité rénale élevée).

-Hépato toxicité du **Paracétamol associé à l'alcool.**
maximum 3g/j fractionnée de 6h d'intervalle est permis.

-Sédatifs, antiémétiques centraux et somnifères a employer avec **précaution ++.**

L'usage du propofol recommandé pour une courte anesthésie générale.

IPP: à éviter, augmente le risque infectieux

Tous les antidiabétiques (++ metformine) et les statines sont autorisées.

DIURÉTIQUES

•**Spironolactone** (aldactone)

Effet natriurétique retardé et persiste au moins 24 heures après l'arrêt du traitement, à utiliser avec précaution si créatinine >130 µmol/L).

•**Furosémide (lasilix)**

Risque d'hyponatrémies et surtout d'hypokaliémie, non contre indiqué en cas d'insuffisance rénale.

100 mg/j spironolactone et 40 mg/j pour le furosémide puis augmenter progressivement les doses en l'absence d'efficacité, jusqu'à 400 mg/j pour la spironolactone et 160 mg/j pour le furosémide.

Effets secondaires: hyponatrémie, hypokaliémie, insuffisance rénale, gynécomastie et impuissance (spironolactone).

ANTIBIOTIQUES

.Infections bactériennes fréquentes (état d'immunodépression). urinaires, du liquide d'ascite, broncho-pulmonaires.

-Germes en cause: bacilles Gram– de la famille des entérobactéries (*Escherichia coli, klebsielles, et pyocianique) et les* cocci Gram+ (staphylocoque et entérocoque).

-Recommandations: association amoxicilline-acide clavulanique. Alternatives: céfotaxime et fluoroquinolones.

L'élimination des fluoroquinolones est essentiellement rénale (ciprofloxacine ou ofloxacine).

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

•**Les biguanides (Metformine)** sont contre-indiqués au cours de la cirrhose, risque élevé d'acidose lactique.

•**Les sulfamides hypoglycémiants** (amarel, daonil, diamicro,) peuvent éventuellement être utilisés, en favorisant ceux qui ont une absorption rapide et une demi-vie courte (glipizide).

Leur utilisation doit donc être prudente en débutant le traitement à la dose la plus faible avec une augmentation progressive par paliers (majoritairement éliminés par biotransformation hépatique).

ANTALGIQUES

Paracétamol: ne pas dépasser 3g/j, ne pas l'associer à d'autres inducteurs des cytochromes P450 (alcool) et ne pas l'administrer en période de jeûne, (où les réserves en glutathion sont basses).

L'acide acétylsalicylique, AINS: à éviter, favorisent les hémorragies digestives. Risque d'insuffisance rénale aiguë par les AINS.

La codéine, la morphine, le dextropropoxyphène (propofan, antalgique) à éviter; risque d'encéphalopathie.

SÉDATIFS

Sensibilité cérébrale accrue aux effets sédatifs des benzodiazépines.

Proscrire les benzodiazépines en cas d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'antécédent d'encéphalopathie.

Les benzodiazépines à durée d'action prolongée telles que le diazépam doivent être évitées.

Cirrhose et chirurgie

.Evitez si cirrhose décompensée sauf si TH

.MELD > 14 meilleur que Child Pugh C

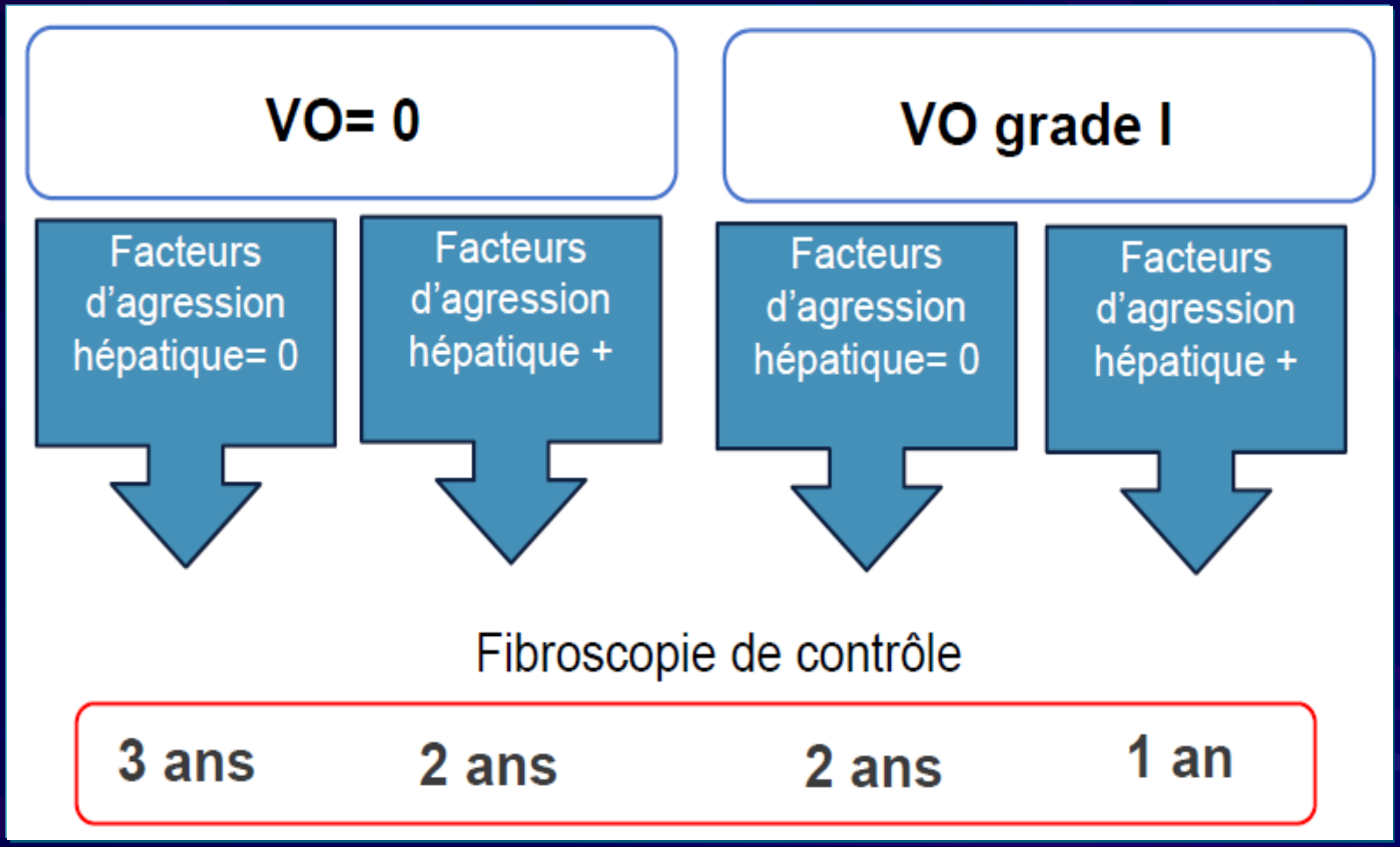
.Eviter les IPP au long cours (risque infectieux)

Risque de réactivation virale B et C et aggravation de la fibrose après

-corticothérapie prolongée à forte dose,
-immunosuppresseurs ou chimiothérapie,
-anti-TNF, anticalcineurines dans la TH cyclosporine, tacrolimus)

CAT : Traitement pré emptif par anti viraux oraux B et surveillance stricte des cirrhoses virales C

Surveillance des VO cirrhose compensée BAVENO VI (2015)



VO: Prophylaxie primaire

1rère FOGD

VARICES Grade II ou III

↓

β-BLOQUANTS
Propanolol

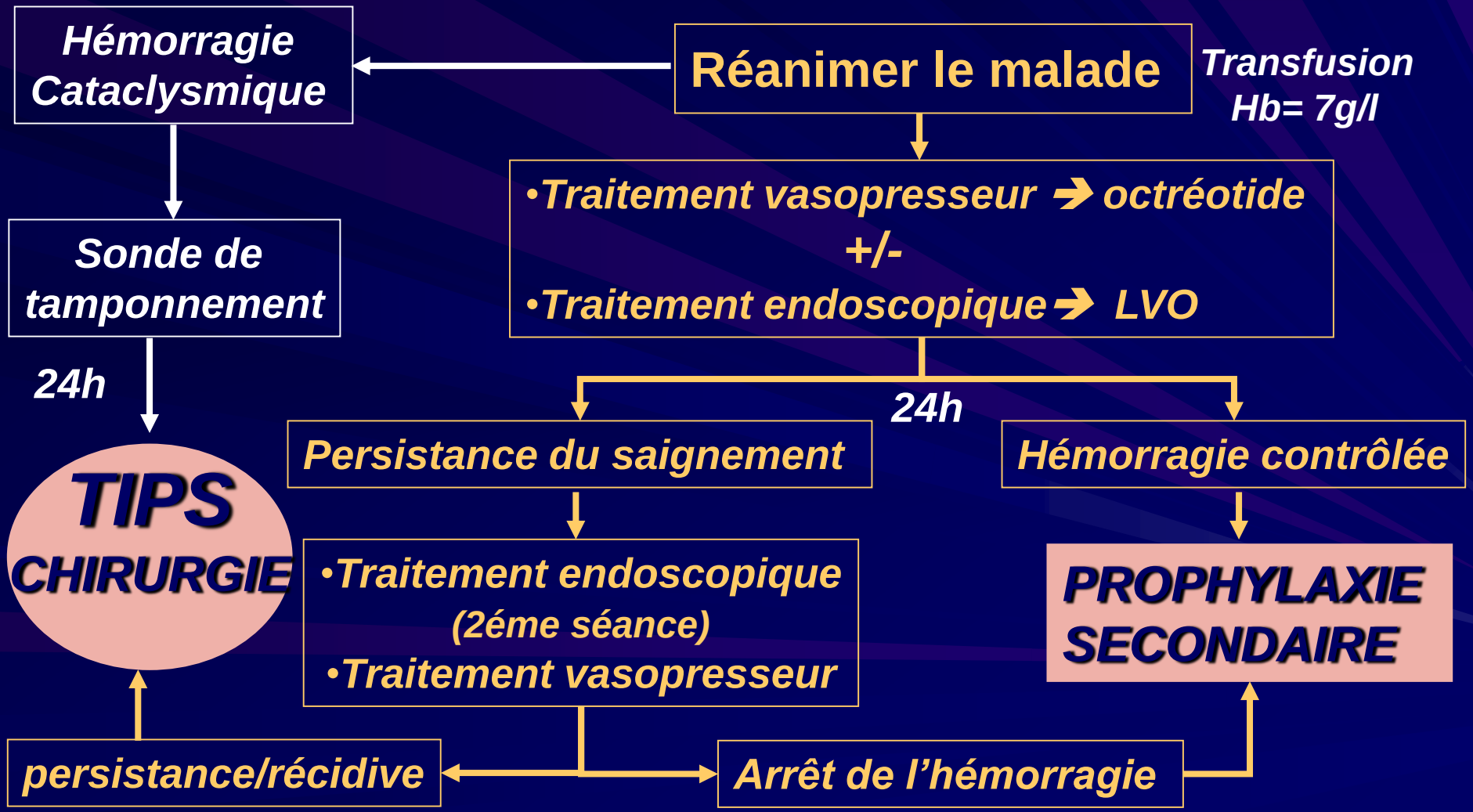
→ **Objectif**
↘FC 25%
≈ FC= 55-60 / ’

→ **Contre-indication**
Intolérance
Echec

↓

LIGATURE ELASTIQUE

Hémorragie aigue ➔ Traitement D'urgence



Hémorragie aigue ➔ Traitement D'urgence

Prévenir l'encéphalopathie hépatique

Évacuer le sang contenu dans TD ➔
- Lavement évacuateur

Lutter contre la flore bactérienne ➔
- Métronidazole
- Néomycine

Prévenir l'infection du liquide d'ascite

Quinolone 2^{éme} génération ➔ fluoroquinolone

↓

Norfloxacine 800mg/j per os

PROPHYLAXIE SECONDAIRE

OU

β-BLOQUANTS

- Intolérance
- Échec
- C-I

TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

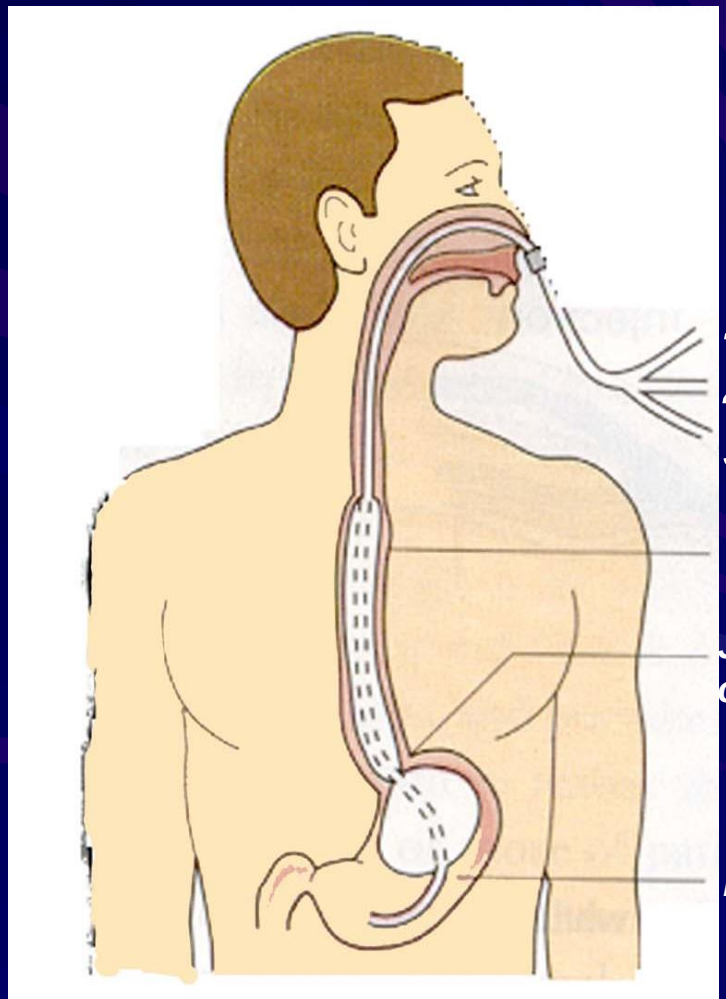
1. Ligature élastique
2. Colle biologique

Plusieurs séances , /2-3sem

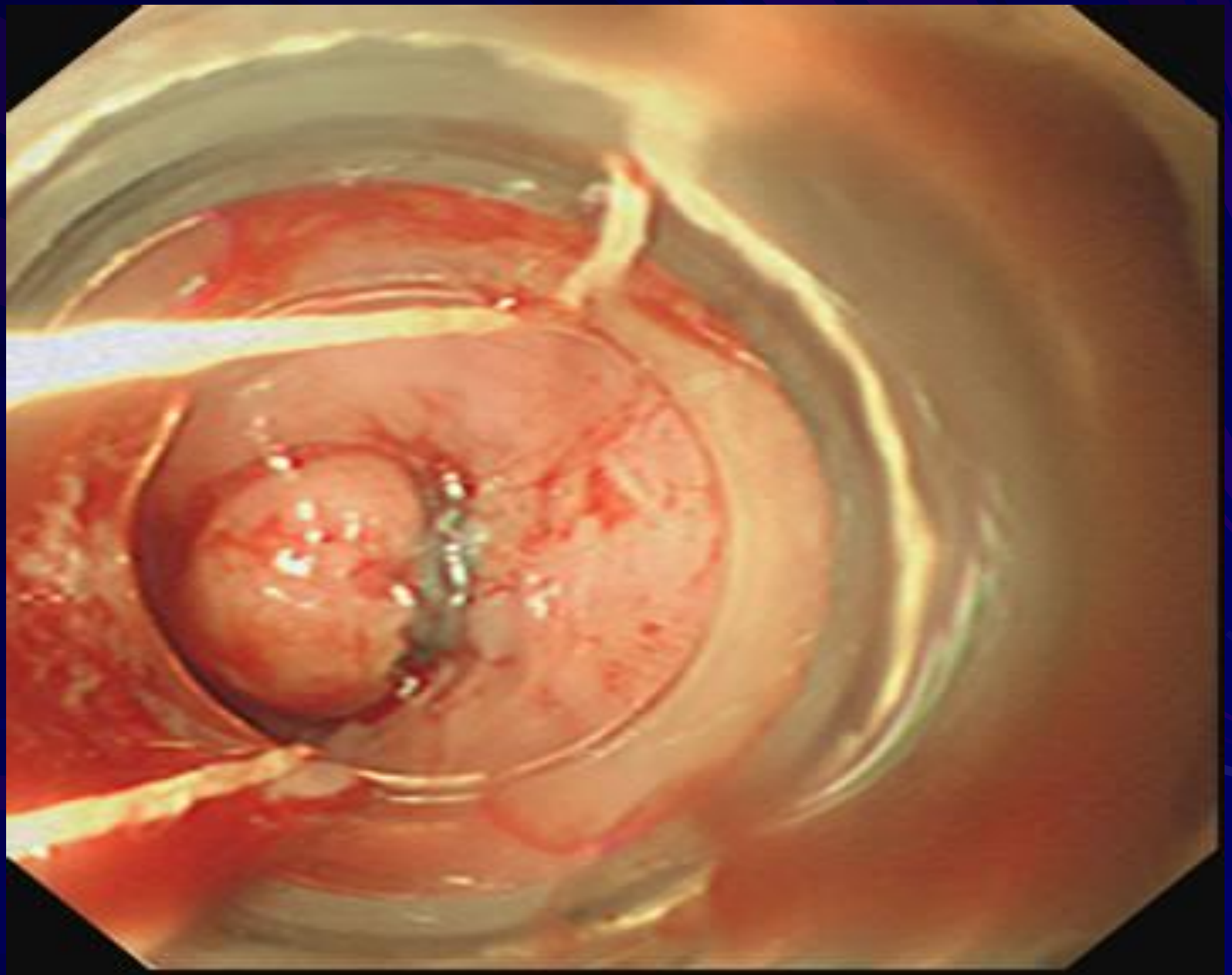
ERADICATION

sonde de tamponnement
Sengstaken-Blakemore

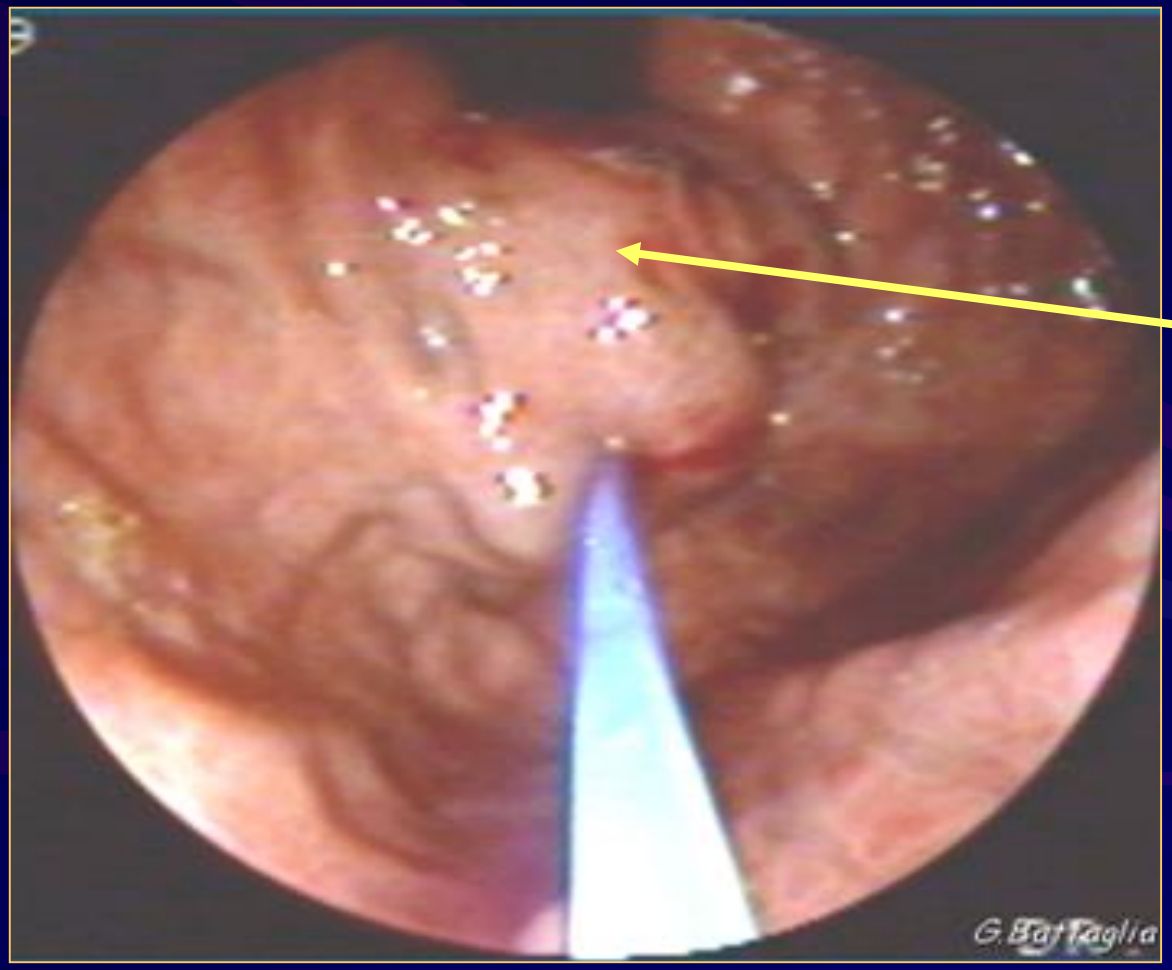
1. Ballonnet gastrique
2. Lavage/aspiration gastrique
3. Ballonnet oesophagien



TECHNIQUE DE LA LIGATURE ELASTIQUE



INJECTION DE COLLE BIOLOGIQUE VARICE GASTRIQUE

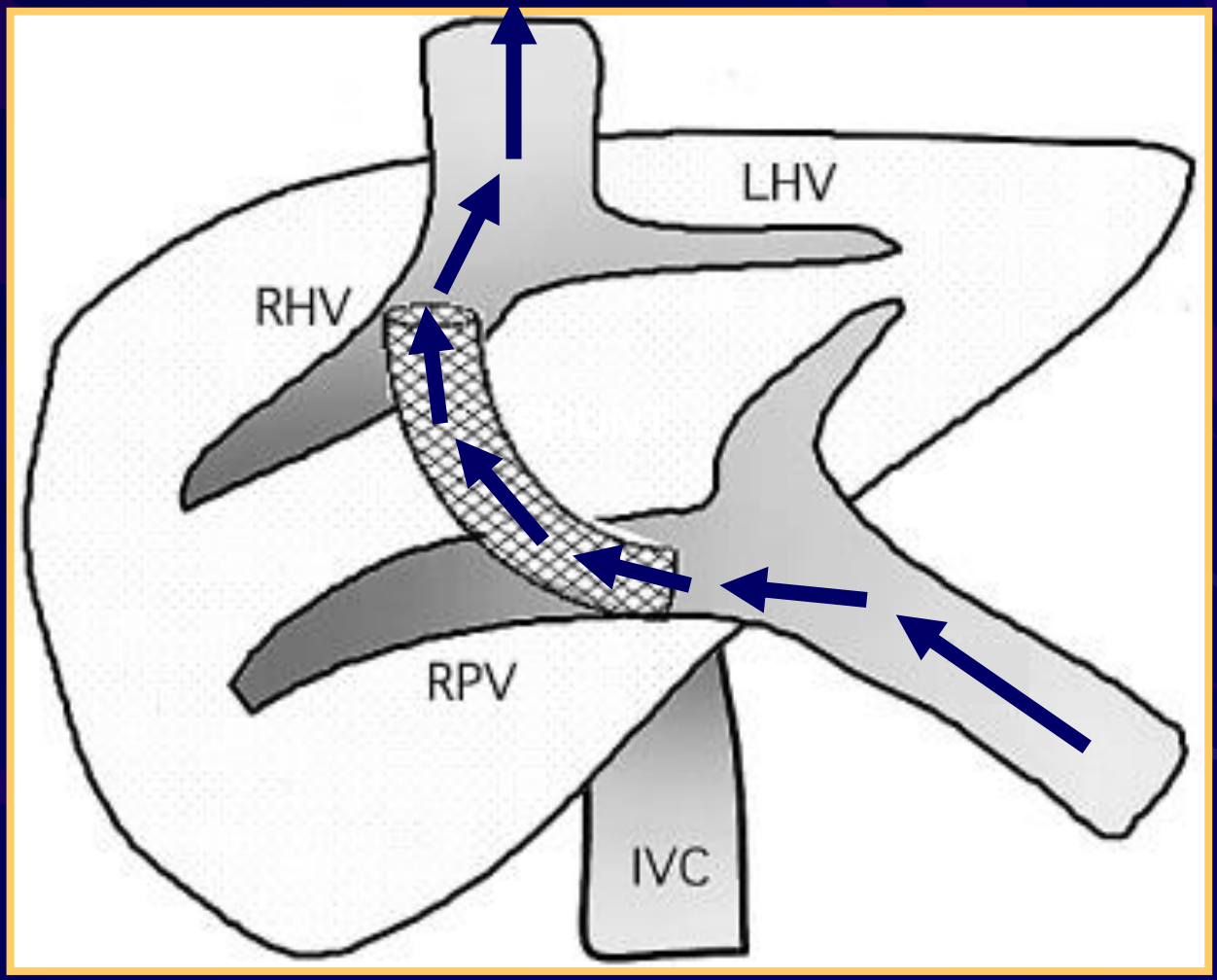


VARICE SOUSCARDIALE

Shunt Porto-systémique Transjugulaire Intrahépatique

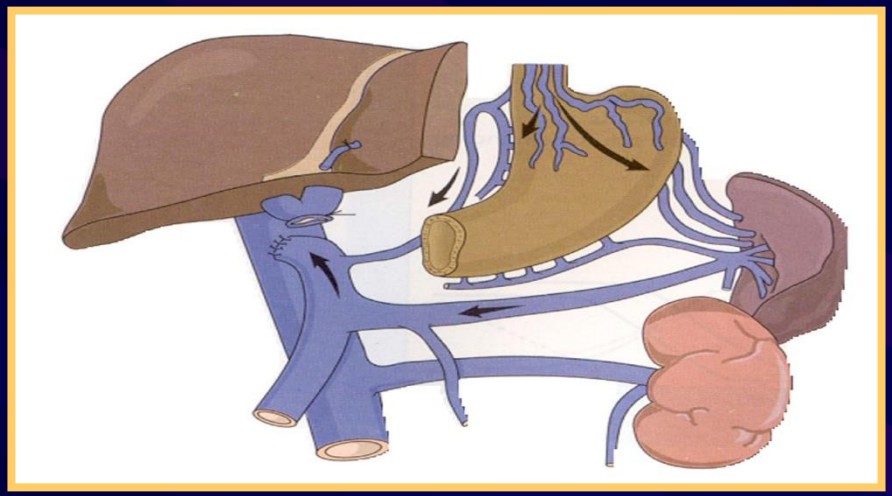
TIPS

Transjugular
Intrahépatic
Porto-caval
Shunt

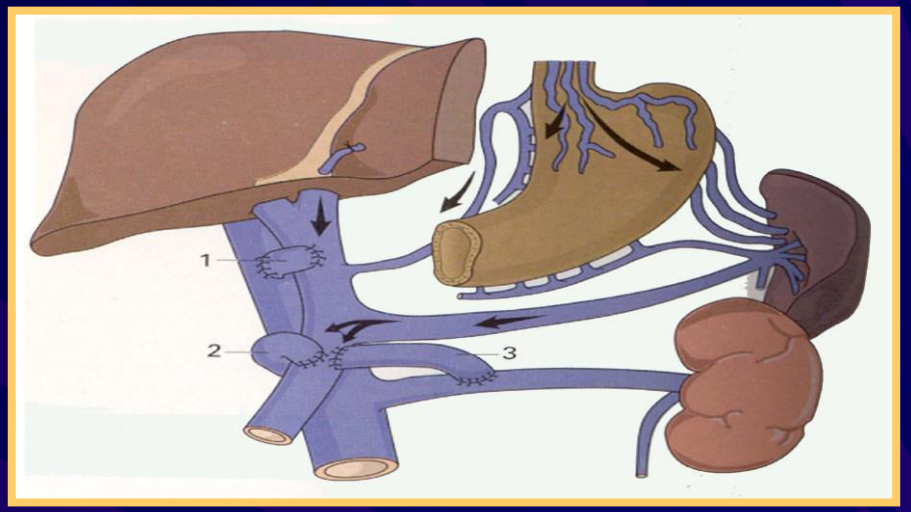


TRAITEMENT CHIRURGICALE DE L'HTP

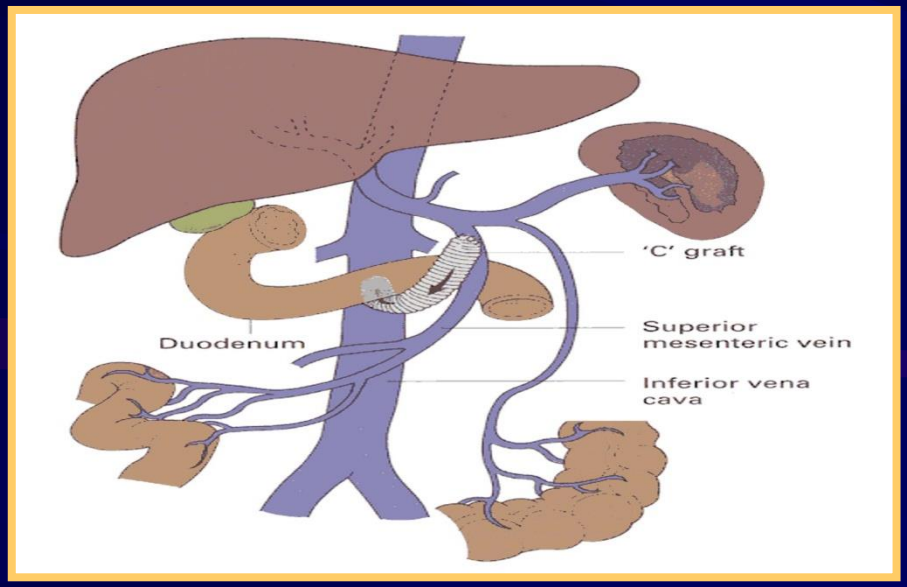
ANASTOMOSE PORTOCAVE TERMINOLATERALE



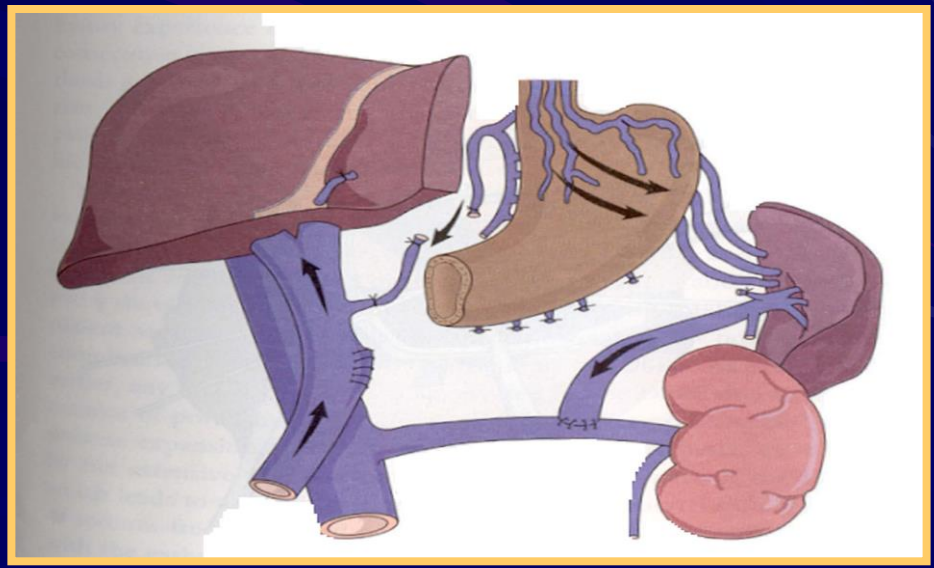
ANASTOMOSE PORTOCAVE LATEROOLATERALE



ANASTOMOSE MESOCAVE



ANASTOMOSE SPLENORENALE DISTALE



TRAITEMENT DE L'ASCITE

1. **Régime sans sel**

2. **Diurétiques :**
   - *spironolactone*: max 300 -400mg/j
   - *furosémide:* max 160mg/j

Si échec

3. **paracentése:**
   ponction évacuatrice s/ albumine
4. **TIPS**
5. **Transplantation hépatique**

TRAITEMENT DE L'ASCITE

SURVEILLANCE DU TRT

Clinique : *chaque jour*

Poids
Diurèse
Signes d'EH
TA
Signes de Déshydratation

- ***Biologique :****chaque semaine*

Ionogramme sg
Ionogramme urinaire
créatininemie

TRAITEMENT DE L'ASCITE

EVOLUTION S/TRAITEMENT

1. **Bonne réponse :**

-Perte pondérale = 0.5kg/J
-Diurèse = 1-1.5l/J
-Bonne tolérance
-TA normale / DH et EH (-)

2. **Ascite intraitable :**

Apparition d'effets II^{aires} obligeant l'arrêt du TRT

3. **Ascite réfractaire :**

persistance de l'ascite malgré une posologie max de TRT spironolactone 400mg/J Furosémide 160mg/J

TRAITEMENT DE L'ASCITE

Quand arrêter les diurétiques?

-Perte pondérale >1kg/J
-Diurèse >2000cc /J
-Encéphalopathie hépatique
-Hypotension importante
-Déshydratation
-Assèchement de l'ascite
-Insuffisance rénale
-Hypo / hyperkaliémie
-Hyponatrémie <120mEq/l
-Infection liquide d'ascite

TRAITEMENT DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

Traitement du facteur déclanchant

1. *Contrôler l'hémorragie*
2. *Traiter le foyer infectieux*
3. *Arrêter le diurétiques*
4. *Réhydrater et corriger les troubles ioniques*

Traitement de l'encéphalopathie hépatique

1. ***Lactulose :*** *2C à S 3 x /j*
2. ***Antibiotique :***
   néomycine ou métronidazole

TRAITEMENT DU CHC SUR CIRRHOSE

Biopsie écho-guidée en cas de doute

CONFIRMER LE CHC

CRITERES

Clinique
Biologique
Radiologique

EVALUER L'EXTENSION CHC

PETIT CHC

- *T ≤5cm*
- *N ≤ 3 et T ≤ 3cm*
- *Veine porte libre*
- *Métastases = non*

CHC ETENDU

- *T >5cm ou*
- *N>3 et T>3cm*
- *thrombose porte*
- *Métastases = oui*

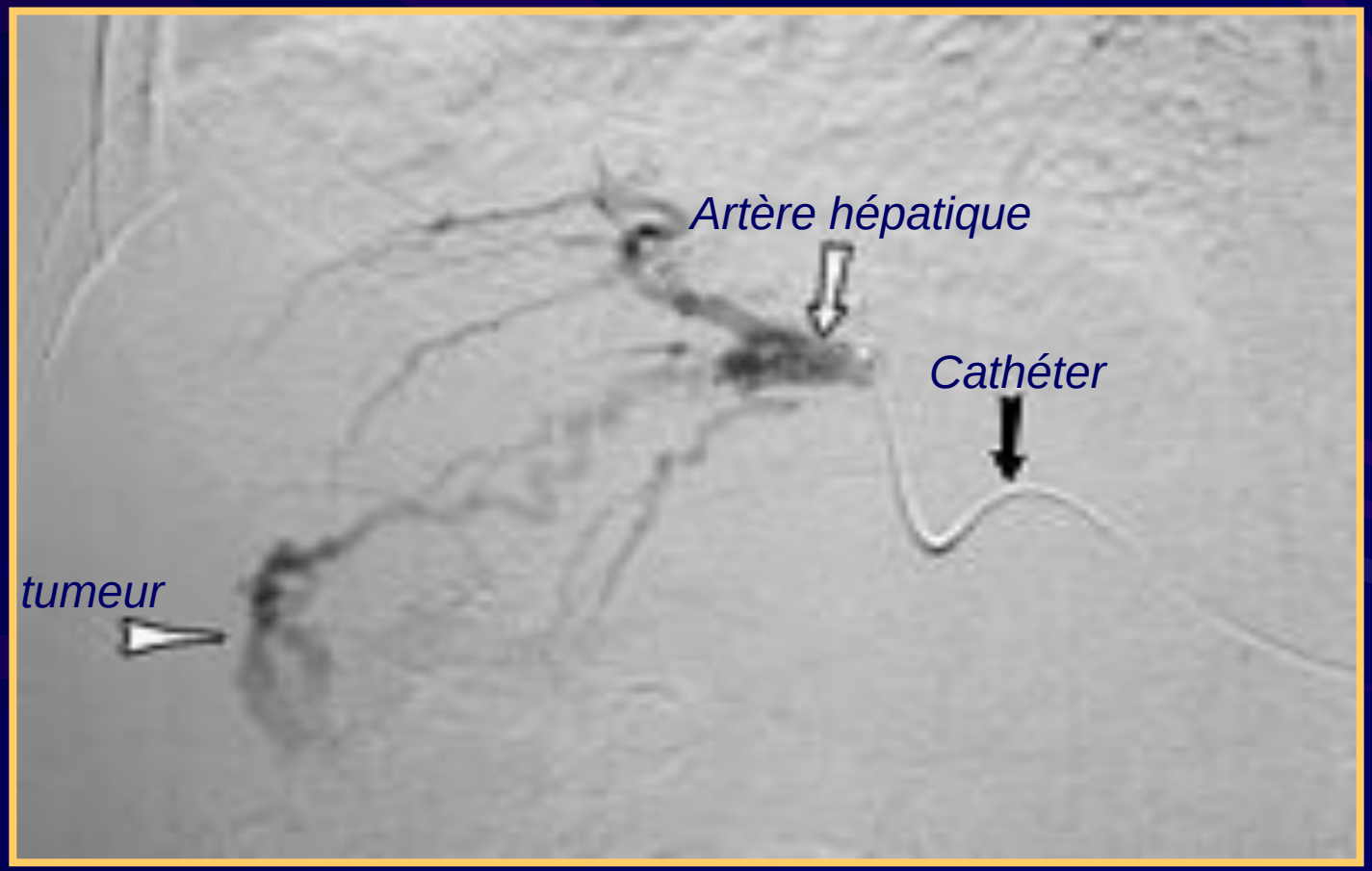
curatif

Chirurgie ou TH

- **Chimio-embolisation**
- **Radiofréquence**
- **Alcoolisation**
- **Thérapie ciblée**

TRAITEMENT PALLIATIF DU CHC

CHIMIOEMBOLISATION



TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Traitement de l'infection virale B chronique

Traitement recommandé en 1ère ligne:

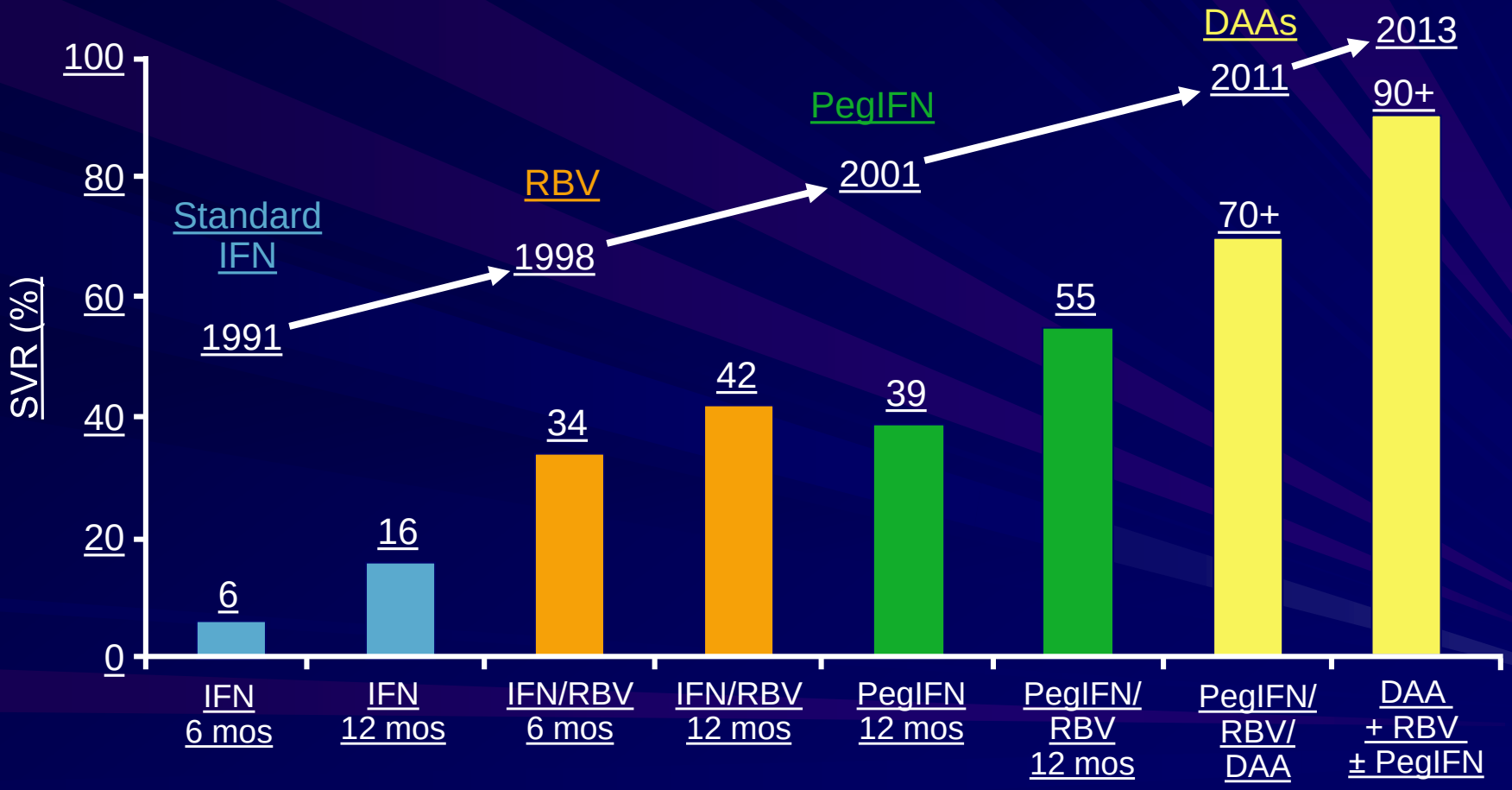
Entecavir ou

Tenofovir ou

Interféron pégylé*

(INF PEG contre indiqué en cas de cirrhose avancée ou décompensée)

Traitement de l'hépatite C chronique
Scores de guérison



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.

Traitement (CZAJA Mayo Clinic)

	Prednisone + Azathioprine		Prednisone seule mg/j
1ère semaine	30	50	60
2ème semaine	20	50	40
3ème semaine	15	50	30
4eme semaine	15	50	30
5eme semaine	10		20

Reduire solupred 5mg/S à 10mg puis 2,5mg/S

Traitement d'entretien:5 à 7,5mg jusqu'à résolution, échec, ou intolérance

Imurel (1 à 2mg/kg/j) et solupred réduit par 2,5mg/mois jusqu'à arrêt complet.

TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Donneur vivant ← **Greffon hépatique** → Donneur cadavérique

Même groupe sanguin

LES INDICATIONS (<70ans)

- *Insuffisance hépatique terminale*
- *Ascite réfractaire*
- *Hémorragie digestive échec traitement endoscopique*
- *Cirrhose avec petit CHC*

CONCLUSION

- *Fréquente*
- *Virus B – C et NASH*
- *Diagnostic histologique/ Fibroscan*
- *Complications → mortalité importante*
- *Lésion précancéreuse dépistage*
- *Transplantation*
- *Prévention avant tout*